

The effect of resistance training on the content of proteins associated with endoplasmic reticulum stress (PERK and NRF2) in the left ventricle of rats with type 2 diabetes

Fatemeh Solhdoust¹, Hamed Alizadeh Pahlavani^{2*}, Mohammad Sherafati Moghadam^{1*}

1. Department of Sport Sciences, Apadana Institute of Higher Education, Shiraz, Iran
2. Department of Physical Education, Farhangian University, Tehran, Iran

Corresponding author e-mail: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

Abstract

Background and Objective: In recent years, resistance training has been proposed as a powerful intervention to improve the health of cardiovascular function in people with type 2 diabetes. Therefore, the aim of this study is the effect of resistance training on the content of endoplasmic reticulum stress-related proteins (PERK and NRF2) in the left ventricle of rats with type 2 diabetes.

Materials and Methods: In this experimental study, 12 2-month-old male Sprague Dawley rats with an average weight of 280±20 grams were selected. Type 2 diabetes was induced by injecting nicotinamide and streptozotocin solutions. Rats were randomly divided into 2 groups, diabetic resistance training and diabetic control. Resistance training consisted of 8 weeks and 3 sessions per week of climbing a vertical ladder with an 85 degree slope, one meter long with 26 steps and 2 cm space between each step. Western blot method was used to measure PERK and NRF2 protein content. Independent t-test was used for data analysis and the significance level was $P \leq 0.05$.

Results: After 8 weeks of resistance training, the content of PERK and NRF2 proteins showed a significant increase compared to the control group in the left ventricle of the heart of diabetic rats ($P=0.01$ and $P=0.002$, respectively).

Conclusion: It seems that resistance training can be useful for the heart health of subjects with type 2 diabetes and can be included in the rehabilitation guidelines of health professionals.

Keywords: Resistance exercise, Endoplasmic reticulum, Left ventricle, PERK protein, NRF2 protein, Type 2 diabetes

Received: 24 Jul, 2024

Revised: 22 Sep 2024

Accepted: 25 Sep, 2024

How to cite this article: Solhdoust F, Alizadeh Pahlavani H, Sherafati Moghadam M. The effect of resistance training on the content of proteins associated with endoplasmic reticulum death in the left ventricle of rats with type 2 diabetes. Daneshvar Medicine 2024; 32(4):36-46. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.19505.1528

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

تأثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی (PERK و NRF2) در بطن چپ موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۲

فاطمه صلح‌دوست^۱، حامد علیزاده پهلوانی^{۲*}، محمد شرافتی مقدم^۱

۱. گروه علوم ورزشی، مؤسسه‌ی آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران

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

*نویسنده مسئول: حامد علیزاده پهلوانی Email: ha.alizadeh@cfu.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: در سال‌های اخیر تمرین مقاومتی به عنوان یک مداخله قوی برای بهبود سلامت عملکرد قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ پیشنهاد شده است. از این رو، هدف از مطالعه حاضر تأثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی (PERK و NRF2) در بطن چپ موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۱۲ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر ۲ ماهه از نژاد Sprague Dawley با میانگین وزن 280 ± 20 گرم انتخاب شدند. دیابتی نوع ۲ از طریق تزریق محلول‌های نیکوتین‌آمید و استرپتوزوتوسین القاء شد. موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به روش تصادفی به ۲ گروه، تمرین مقاومتی دیابتی و کنترل دیابتی تقسیم شدند؛ تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه بالارفتن از یک نردبان عمودی با شیب ۸۵ درجه به طول یک متر با ۲۶ پله و ۲ سانتی‌متر فضای بین هر پله بود. برای سنجش محتوای پروتئین PERK و NRF2 از روش وسترن‌بلات استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون t-مستقل استفاده شد و سطح معناداری $P \leq 0/05$ بود.

نتایج: پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی محتوای پروتئین‌های PERK و NRF2 افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی نشان داد (به ترتیب $P=0/01$ و $P=0/002$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی برای سلامت قلب آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌تواند مفید باشد و در دستورالعمل توانبخشی متخصصان سلامتی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، شبکه آندوپلاسمی، بطن چپ قلب، پروتئین PERK، پروتئین NRF2، دیابت نوع ۲

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۵/۰۳

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۰۷/۰۱

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۴

مقدمه

در سال‌های اخیر تمرین مقاومتی به عنوان یک مداخله قوی برای بهبود سلامت عملکرد قلبی‌عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2D)^۱ مورد توجه زیادی قرار گرفته است. T2D با مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی مشخص می‌شود و خطر قابل‌توجهی برای بیماری‌های قلبی‌عروقی مثل نارسایی قلبی و بیماری عروق کرونر دارد (۱، ۲). بطن چپ قلب نقش مهمی در حفظ گردش خون سیستمیک ایفا می‌کند و تغییرات ساختاری و عملکردی آن اغلب در افراد دیابتی مشاهده می‌شود (۳، ۴). درک سازوکارهای مولکولی زیربنایی این تغییرات برای توسعه راهبردهای درمانی موثر حیاتی است. اخیراً در میان مسیرهای پیام‌رسانی مختلف تحت تأثیر تمرین‌های مقاومتی، نقش پروتئین کیناز شبکه آندوپلاسمی شبه R (PERK)^۲ و پروتئین فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور هسته‌ای اریترئوئید (NRF2)^۳ مورد توجه محققین قرار گرفته است (۵).

PERK یک جزء کلیدی از پاسخ پروتئین تاننده (UPR)^۴ است و با یک پاسخ استرس سلولی همراه با تجمع پروتئین‌های تاننده در شبکه آندوپلاسمی (ER)^۵ فعال می‌شود. در این راستا، فعال‌سازی PERK نقش مهمی در توده عضله اسکلتی، سوخت‌وساز اسیدهای آمینه، مصرف انرژی و پاسخ آنتی‌اکسیدانی دارد؛ همچنین PERK به عنوان یک حسگر کلسیم عمل می‌کند و نقش اساسی در تنظیم انقباض‌های عضلانی ایفا می‌کند. مشاهدات اخیر نشان داده‌اند که حذف هدفمند PERK باعث کاهش هیپرتروفی عضلات اسکلتی و کاهش سطح مقطع عضلات می‌شود (۶). این سازوکارها به طور ویژه در بطن چپ وجود دارند، جایی که استرس سلولی می‌تواند

منجر به هیپرتروفی و در نهایت نارسایی قلبی در صورت عدم مدیریت صحیح شود. علاوه بر این، NRF2 یک فاکتور رونویسی است که در دفاع سلولی در برابر استرس اکسیداتیو و التهاب نقش اساسی دارد. در شرایط عادی، NRF2 توسط بازدارنده آن، KEAP1 در سیتوپلاسم نگهداری می‌شود. با این حال، در پاسخ به استرس اکسیداتیو، NRF2 آزاد می‌گردد، به هسته منتقل می‌شود و بیان انواع ژن‌های آنتی‌اکسیدانی را فعال می‌کند (۷). این فرآیند برای حفظ هومئوستاز سلولی به طور ویژه در قلب بسیار مهم است زیرا بسیار مستعد آسیب اکسیداتیو است. تحت شرایط T2D، سطوح بالای گلوکز و اسیدهای چرب آزاد در گردش خون به افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و پاتورژن کاردیومیوپاتی کمک می‌کند. این استرس می‌تواند PERK را فعال کند و منجر به بازسازی ناسازگار قلبی شود که با هیپرتروفی و فیبروز مشخص می‌شود. زیرا فعال‌سازی مسیر PERK/ATF4 و افزایش تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS)، فعال‌سازی فیبروبلاست قلبی را تقویت می‌کند (۸). از طرف دیگر، مطالعات نشان داده‌اند در کاردیومیوسیت‌ها افزایش اتوفژی از طریق مسیر سیگنالینگ PERK کاردیومیوپاتی دیابتی را کاهش می‌دهد (۹). علاوه بر این، در بیماران دیابتی اختلال NRF2 در پیشرفت بیماری قلبی نقش دارد، در حالی که افزایش فعالیت NRF2 از طریق مداخلات مختلف، مثل فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی، اثرات محافظتی قلبی، کاهش آسیب اکسیداتیو و بهبود عملکرد قلب را نشان داده است. به طور ویژه تمرین مقاومتی ممکن است پیام‌رسان NRF2 را تحریک کند و منجر به تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و بهبود انعطاف‌پذیری سلولی در بطن چپ شود؛ بنابراین، درک اینکه چگونه تمرین مقاومتی بر بیان و فعالیت PERK و NRF2 در بطن چپ تأثیر می‌گذارد، می‌تواند بینش‌هایی در مورد مزایای درمانی بالقوه ارائه دهد.

1. Type 2 diabetes (T2D)

2. protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)

3. nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)

4. unfolded protein response (UPR)

5. endoplasmic reticulum (ER)

مبتلا به T2D توسعه دهیم. این تحقیق نه تنها نویدبخش پیشرفت دانش علمی است، بلکه برای تبدیل یافته‌ها به عمل بالینی، برای میلیون‌ها نفری مفید است که تحت تأثیر این بیماری مزمن قرار گرفته‌اند.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی-بنیادی بود که تعداد ۱۲ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی ۲ ماهه نر از نژاد Sprague Dawley با وزن متوسط 280 ± 20 گرم به صورت تصادفی خریداری شدند. سپس موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به آزمایشگاه حیوانی انتقال یافتند و در اتاقی مخصوص برای نگهداری موش‌های صحرایی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۵۰ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲-۱۲ که به صورت خودکار تنظیم می‌شدند، قرار گرفتند. غذای موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به صورت آزاد و استاندارد برای حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. همچنین آب مورد نیاز موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به صورت آزاد در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری مخصوص حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آن‌ها بود. اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوبه سامانه ملی کد اخلاق مورد توجه قرار گرفت.

به وزن رساندن موش‌های صحرایی

موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به مدت ۴ هفته تحت غذای کنترل‌شده پرچرب در قالب پلت، ترکیبی از پودر غذای استاندارد رت (۳۶۵ گرم/کیلوگرم)، چربی گوسفندی (۳۱۰ گرم/کیلوگرم)، مخلوط ویتامین‌ها و مواد معدنی (۶۰ گرم/کیلوگرم)، DL میتونین (سه گرم/کیلوگرم)، پودر مخمر (۱ گرم/کیلوگرم) و کلرید سدیم (یک گرم/کیلوگرم) قرار گرفتند تا به میانگین وزن 280 ± 20 گرم رسیدند (۱۳).

تمرین مقاومتی به نظر می‌رسد باعث ایجاد انواع سازگاری‌های فیزیولوژیکی می‌شود و می‌تواند اثرات مضر T2D بر سلامت قلب را کنترل کند. این سازگاری‌ها شامل بهبود حساسیت به انسولین، کاهش چربی بدن و افزایش توده عضلانی و قدرت است (۱۰). شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد که تمرین با شدت بالا و متوسط ممکن است بیان و فعالیت پروتئین‌های کلیدی درگیر در پاسخ‌های استرس سلولی مانند PERK و NRF2 را در کبد تعدیل کند (۱۱). تحقیقات نشان داده‌اند تمرین‌های مقاومتی منظم می‌توانند منجر به کاهش استرس ER و بهبود پیام‌رسان PERK در بافت‌های مختلف از جمله عضلات اسکلتی شود (۱۲).

بنابراین، بررسی اثرات تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های PERK و NRF2 در بطن چپ موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی نوع ۲ به دلایل متعددی از اهمیت بالایی برخوردار است. اول، به درک ما از مکانیسم‌های مولکولی کمک می‌کند که از طریق آن فعالیت‌های ورزشی می‌تواند سلامت قلب را در افراد دیابتی بهبود بخشد. دوم، تعامل بین PERK و NRF2 پس از تمرین مقاومتی برای اهداف درمانی جدید در جهت پیشگیری یا درمان کاردیومیوپاتی دیابتی مفید است؛ بنابراین به نظر می‌رسد این تحقیق در راستای دستورالعمل‌های ورزشی و استراتژی‌های توانبخشی برای بیماران مبتلا به T2D است که در نهایت کیفیت زندگی آنها را بهبود می‌بخشد و بار بیماری‌های قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد. همچنین تأثیر متقابل بین تمرین مقاومتی، PERK و NRF2 در بطن چپ موش‌های دیابتی نوع ۲، حوزه پژوهشی امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهد که می‌تواند بینش‌های ارزشمندی در مورد مدیریت بیماری قلبی دیابتی را ایجاد کند. با بررسی اینکه چگونه تمرین مقاومتی بر این پروتئین‌های حیاتی تأثیر می‌گذارد، می‌توانیم مکانیسم‌های محافظتی که ورزش ارائه می‌دهد را بهتر درک کنیم و مداخلات هدفمندی را برای افزایش سلامت قلبی در افراد

هشتم به ۱۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها رسید. به‌منظور گرم کردن و سرد کردن، قبل از انجام تمرین اصلی بین ۳ تا ۴ مرتبه بالا رفتن از نردبان بدون وزنه، قبل و بعد از هر جلسه تمرین در نظر گرفته شد (۱۶).

روش بافت‌برداری

برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت بطن چپ قلب بدن حیوان برداشته و بعد از شستشو در سرم فیزیولوژیک، بلافاصله در تانک ازت منجمد شد. سپس نمونه‌های بافتی برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- در فریزر گذاشته شد.

روش آزمایشگاهی وسترن‌بلات

از روش وسترن‌بلات برای سنجش میزان PERK و NRF2 در بافت بطن چپ قلب استفاده شد. برای لیز کردن بافت‌ها از Lysis buffer استفاده شد و سپس نمونه‌ها در سانتی‌فیوژ در دمای چهار درجه سانتی‌گراد و با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتی‌فیوژ شدند. مایع شفاف حاوی پروتئین استخراج و در فریزر منفی ۲۰ نگه‌داری شد. تعیین غلظت پروتئین به‌وسیله برد-فورد انجام شد. از BSA به عنوان پروتئین استاندارد برای اندازه‌گیری میزان پروتئین استفاده گردید. سپس ژل پایین و بالا ساخته شد و محلول ژل کامل در فضایی بین دو شیشه ریخته به‌طوری که تا دوسوم شیشه‌ها پر شد. شیشه‌های حاوی ژل، درون تانک الکتروفوز قرار داده شدند. سپس الکترودها را به دستگاه مولد جریان وصل کرده و تا رسیدن پروتئین‌ها به ژل پایین، حدود ۴۵ دقیقه جریان با ولتاژ ۱۲۰ برقرار شد. انتقال نمونه‌ها از ژل به کاغذ توسط جریان الکتریکی صورت گرفت. بعد از اتمام الکتروفوز ژل به آرامی از شیشه‌ها جدا شده و در بافر انتقال قرار گرفت. در نهایت دستگاه و با ولتاژ ۱۲۰ میلی‌ولت به مدت یک و نیم

روش القای دیابت نوع ۲

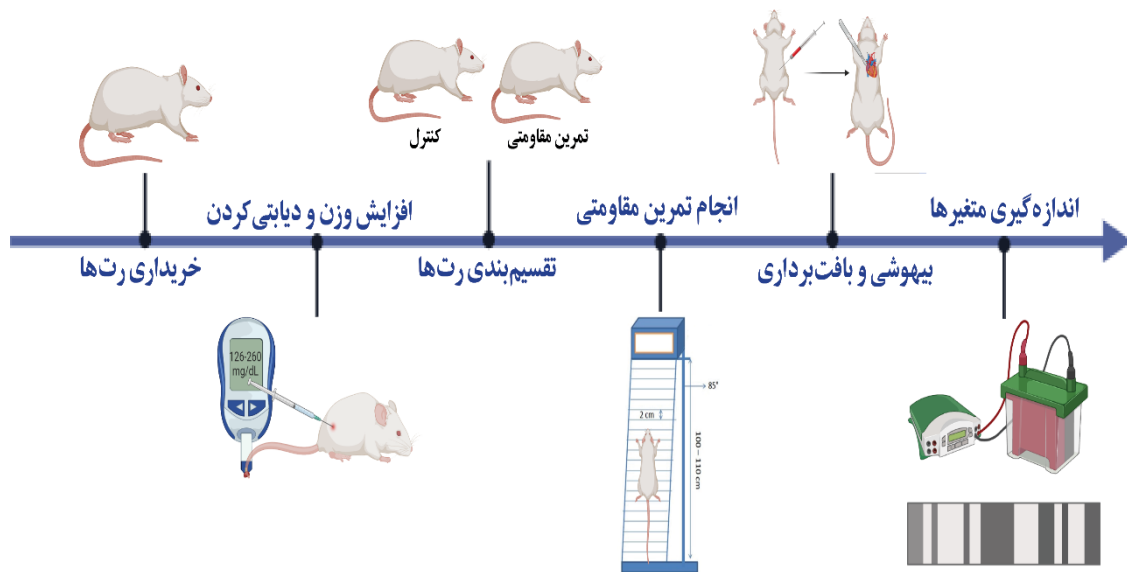
برای ایجاد دیابت نوع ۲ دو مرحله تزریق به موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی شد. مرحله اول، محلولی از نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن را به صورت داخل صفاقی تزریق شد. مرحله دوم، ۱۵ دقیقه بعد از اولین تزریق، محلولی از استرپتوزوتوسین (STZ) حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با $\text{PH} = 4/5$ بود با دوز ۶۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن را به صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای مطمئن شدن از دیابتی شدن موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی، سه روز بعد از تزریق، قند خون آن‌ها را با دستگاه اندازه‌گیری قند خون اکتیو (Active)، ساخته شرکت آکواچک (Accu-Chek) ساخت آلمان، از نمونه خون گرفته شده از سیاهرگ دم موش‌ها، سنجیده شد. قند خون بین ۱۲۶ تا ۲۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را نشانه‌ای از دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۴، ۱۵). سپس موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به ۲ گروه کنترل دیابتی و تمرین مقاومتی دیابتی تقسیم شدند.

برنامه تمرینی مقاومتی

برنامه تمرین مقاومتی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی شامل صعود از نردبان مخصوص جوانگان بود و مرحله آشناسازی به مدت یک هفته بالا رفتن از نردبان بدون بستن وزنه به دُم موش‌های صحرائی انجام شد. برنامه تمرینی اصلی تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه بالا رفتن از یک نردبان عمودی با شیب ۸۵ درجه به طول یک متر با ۲۶ پله و ۲ سانتی‌متر فضای بین هر پله بود. هر جلسه تمرین مقاومتی شامل ۳ نوبت با ۵ تکرار انجام می‌شود که در فاصله هر تکرار یک دقیقه استراحت و در فاصله بین هر ست ۲ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. اصل اضافه بار برای موش‌های صحرائی به این صورت بود که در هفته اول، دوم و سوم میزان وزنه‌های بسته‌شده به دُم موش‌های صحرائی شامل ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود و در هفته‌های چهارم و پنجم و ششم به ۷۵ درصد وزن بدن آن‌ها رسید و در نهایت در هفته‌های هفتم و

فیلم عکاسی را بر کاغذ دارای پوشش نایلونی گذاشته و در کاست بسته شد. سپس در تشتک آب فیلم را به مدت ۲۰ ثانیه شسته و بعد از آن به مدت ۲۰ ثانیه در محلول ثبوت تکان داده شد. سپس مجدداً فیلم را با آب جاری شسته و با گیره آویزان کرده تا خشک شدند.

ساعت به منبع مولد جریان متصل گشته و پروتئین‌های موجود در ژل به کاغذ منتقل گردید. در مرحله بلاکینگ، محلول بلاکینگ به منظور پوشاندن کاغذ برای جلوگیری از واکنش غیراختصاصی آنتی‌بادی اولیه به کار می‌رود. سپس کاغذ با آنتی‌بادی ثانویه با غلظت (۱:۱۰۰۰) برای تمام آنتی‌بادی‌های اولیه به مدت یک ساعت و ۱۵ دقیقه در دمای اتاق شیک شد. برای مشاهده باندها پروتئینی مورد نظر



شکل ۱. نمای شماتیک روش انجام پژوهش

تمرین مقاومتی، با مقدار t -مستقل (۲/۸۷) افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان داد ($P=۰/۰۱$) (شکل ۲، A و B). اندازه اثر $Choen'd$ برای پروتئین PERK برابر با ۱/۶۵ بود ($EF=۱/۶۵$). همچنین محتوای پروتئین NRF2 به دنبال ۸ هفته تمرین مقاومتی، با مقدار آزمون t -مستقل (۴/۱۳) افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان داد ($P=۰/۰۰۲$) (شکل ۲، C و B). اندازه اثر $Choen'd$ برای پروتئین NRF2 برابر با ۲/۳۴ بود ($EF=۲/۳۴$).

در مقابل محتوای پروتئین β -Actin به دنبال ۸ هفته تمرین مقاومتی، با مقدار آزمون t -مستقل (۰/۷۶) تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان

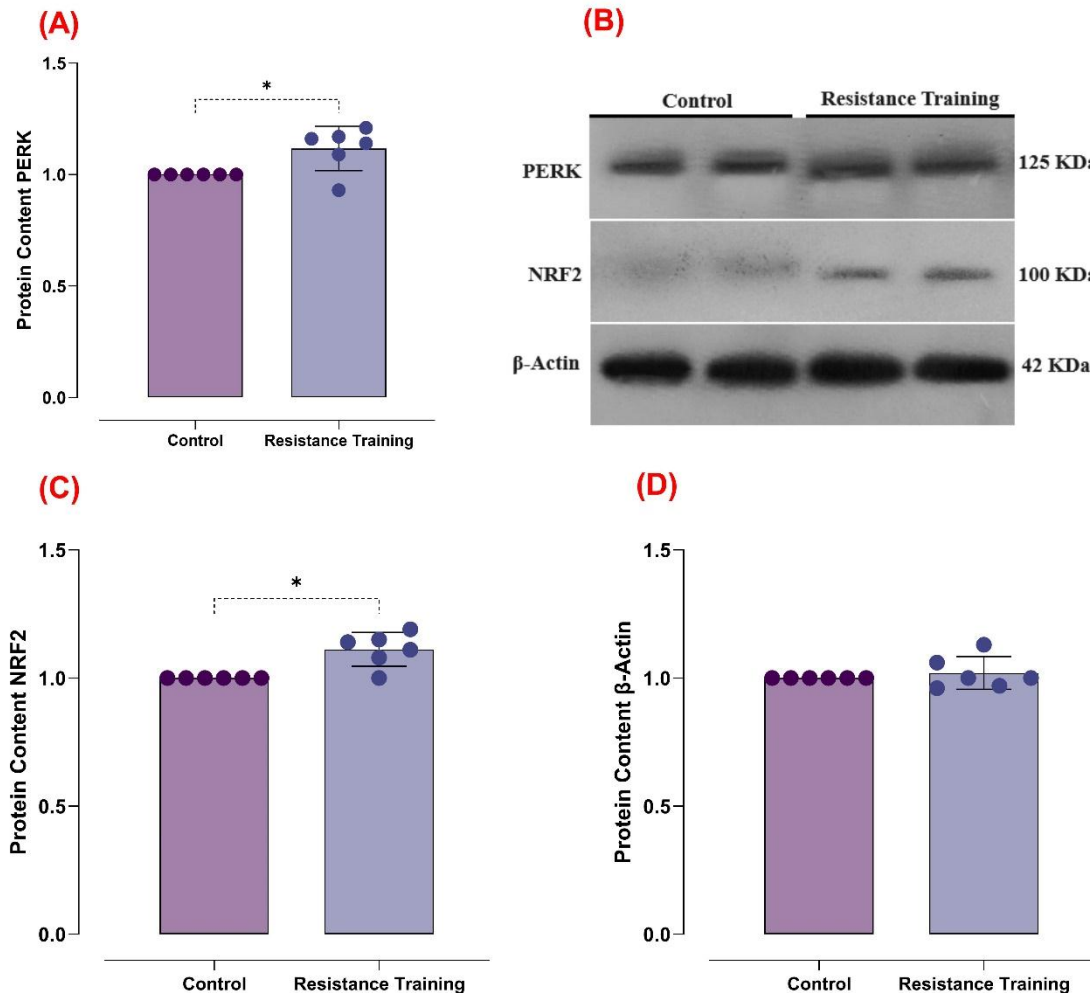
تجزیه و تحلیل آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیرو-ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون آماری t -مستقل تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS نسخه ۲۹ و گراف‌پد پریم نسخه ۱۰/۲/۳ انجام گرفت. اندازه اثر از طریق آزمون $Choen'd$ بررسی شد. شکل ۱ از طریق نرم‌افزار ادوبی ایندیزاین نسخه ۲۰۲۳ و شکل ۲ از طریق نرم‌افزار گراف‌پد پریم طراحی شد. سطح معناداری $P \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

تجزیه و تحلیل محتوای پروتئین PERK به دنبال ۸ هفته

نداد ($P=0/46$) (شکل ۲، D و B). اندازه اثر Choen'd، برای پروتئین β -Actin برابر با ۰/۴۴ بود ($EF=0/44$).



شکل ۲. مقایسه‌ی محتوای پروتئین‌ها در گروه‌های تمرین مقاومتی و کنترل در بطن چپ قلب.

(A). نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین PERK در مقابل لودینگ کنترل.
 (B). تصاویر وسترن‌بلات محتوای پروتئین‌ها و β -Actin به‌عنوان لودینگ کنترل در بطن چپ قلب.
 (C). نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین NRF2 در مقابل لودینگ کنترل.
 (D). نمودار ستونی نشان‌دهنده‌ی مقادیر کمی شده باندهای پروتئین β -Actin در مقابل لودینگ کنترل.
 (* وجود افزایش معنی‌دار بین گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل در سطح $P=0/05$)

افزایش نشان‌دهنده یک پاسخ انطباقی بالقوه به استرس فیزیولوژیکی تحمیل شده توسط تمرین مقاومتی است و نقش این پروتئین‌ها را در سلامت و عملکرد قلب برجسته می‌کند. PERK یک جزء حیاتی از پاسخ پروتئین تا نشده (UPR) است که در طول استرس سلولی، به ویژه در شبکه آندوپلاسمی فعال می‌شود. فعال شدن PERK منجر به فسفوریلاسیون $eIF2\alpha$ می‌شود که منجر به تضعیف

بحث

این تحقیق با هدف بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های مرتبط با رتیکولوفاژی (PERK و NRF2) در بطن چپ قلب موش‌های صحرائی مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. نتایج افزایش معناداری را به دنبال ۸ هفته تمرین مقاومتی در محتوای پروتئین PERK و NRF2 نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان دادند. این

از دیابت نوع ۲ سرکوب می‌کند و اثرات محافظتی مفیدی با کنترل بیان **PERK**، **IRE-1**، **ATF-6** و همچنین **eNOS** در بدن دارد؛ بنابراین به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی از طریق **eNOS** یک واسطه بالقوه برای پیشگیری پیشرفت استرس **ER** در آئورت موش‌های دیابتی باشد (۲۲). از این رو احتمالاً افزایش محتوای **PERK** پس از تمرین مقاومتی ممکن است نشان دهنده مکانیسم تطبیقی باشد که توانایی قلب را برای مقابله با افزایش بار مکانیکی و نیازهای متابولیک افزایش می‌دهد. به طور مشابه، **NRF2** یک فاکتور رونویسی است که بیان پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی را تنظیم می‌کند و نقشی محوری در دفاع سلولی در برابر استرس اکسیداتیو ایفا می‌کند. فعال شدن **NRF2** منجر به تنظیم مثبت ژن‌های دخیل در پاسخ آنتی‌اکسیدانی می‌شود و در نتیجه سلول‌ها را از آسیب ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن (**ROS**) محافظت می‌کند (۲۳، ۲۴). در تحقیقی پسینی و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که بیان ژن پروتئین **NRF2** و همچنین **UPR** به دنبال انجام تمرین روی تردمیل در بیماران مبتلا به بیماری شریان محیطی افزایش می‌یابد. این محققان بر اساس نتایج خود بیان کردند که تمرین روی تردمیل در بیماران مبتلا به بیماری شریان محیطی از طریق افزایش **UPR** و **Nrf2** ممکن است باعث سازگاری هیپوکسیک مشابه با تهویه شود، بنابراین بقای سلولی را اصلاح می‌کند (۵).

نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق **Pasini** و همکاران با وجود تفاوت در نوع آزمودنی‌ها و شرایط تمرینی یکسان است و این به معنی افزایش محتوای پروتئین **NRF2** (از طریق روش آزمایشگاهی وسترن‌بلات) و بیان ژن **NRF2** (روش آزمایشگاهی **Real-Time PCR**) در هر دو تحقیق به دنبال انجام تمرین‌های مقاومتی و هوازی است. می‌توان ذکر کرد که فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی با نوع، مدت‌زمان و شدت‌های مختلف می‌تواند پروتئین **NRF2** را تغییر دهد و این تغییر بیشتر به سمت افزایش است که می‌تواند در بقاء و کنترل استرس اکسیداتیو مفید باشد.

استرس اکسیداتیو مداوم و استرس شبکه آندوپلاسمی مکانیسم‌های اولیه بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط با افزایش سن هستند. با این حال تمرین مقاومتی در میان‌سالی

سنتز پروتئین عمومی می‌شود در حالی که به طور انتخابی ترجمه پروتئین‌های پاسخ به استرس را ارتقا می‌بخشد (۱۷). این پاسخ برای حفظ هومئوستاز سلولی، به ویژه در قلب، که در آن سنتز پروتئین و تاخوردگی برای حفظ عملکرد انقباضی و سلامت کلی قلب ضروری است، بسیار مهم است (۱۸). در تحقیقی محمدپور و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که تمرین استقامتی به مدت چهار هفته منجر به کاهش محتوای پروتئین **PERK** در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۱ در بافت کبد می‌شود. این محققان بیان کردند که مسیرهای پیام‌رسان انسولین می‌توانند موقعیت‌های استرس ناسازگار **ER** را با القای وضعیت استرس انطباقی **ER** و تحریک درست تاخوردگی پروتئین کنترل کنند (۱۹). نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیق محمدپور هم‌راستا نیست؛ زیرا در تحقیق حاضر ما شاهد افزایش محتوای پروتئین **PERK** بودیم در گروه تمرین نسبت به کنترل بودیم و این در حالی است که محمدپور و همکاران کاهش را مشاهده کردند. از عوامل مهم می‌تواند تفاوت در نوع تمرین، نوع دیابت القا شده در موش‌ها و همچنین نوع بافت اندازه‌گیری شده اشاره کرد. در تحقیق حاضر ما محتوای پروتئین **PERK** را در بطن چپ قلب موش‌های دیابتی نوع ۲ به دنبال هشت هفته تمرین مقاومتی اندازه‌گیری کردیم و این در حالی است که محمدپور و همکاران محتوای پروتئین **PERK** را در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع ۱ به دنبال چهار هفته تمرین استقامتی اندازه‌گیری کردند. با این وجود در تحقیقی دیگر نشان داده شد که تمرین ورزشی منجر به افزایش محتوای پروتئین **PERK** در عضله موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی می‌شود. این محققان بیان کردند که تمرین ورزشی می‌تواند اتوفاژی را از طریق فعال‌سازی مسیر مرتبط با استرس شبکه سارکوپلاسمیک برای کاهش مقاومت به انسولین در موش‌ها تسهیل کند (۲۰). یافته‌های ما با ادبیات موجود مطابقت دارد زیرا اهمیت **PERK** در سازگاری قلبی برجسته می‌کند. به عنوان مثال، مطالعات نشان داده‌اند که فعال‌سازی **PERK** می‌تواند از کاردیومیوسیت‌ها در برابر آپوپتوز تحت شرایط استرس مانند ایسکمی یا اضافه بار محافظت کند (۲۱). همچنین گزارش شده است که تمرین مقاومتی استرس **ER** را ناشی

دنبال انجام تمرین‌های مقاومتی و هوازی افزایش می‌یابد. البته شایان ذکر است که تمرین مقاومتی در تحقیق نادى و همکاران بیان ژن NRF2 را افزایش داد اما معنی‌دار نبود. هر سه مطالعه همراه با تحقیق حاضر بر موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت انجام شده است. بنابراین این افزایش می‌تواند یک سازوکار کلیدی در پاکسازی پروتئین‌های بازنشده باشد.

علاوه بر این، افزایش محتوای پروتئین PERK و NRF2 با مکانیسم‌های تطبیقی مشاهده شده در مطالعات قبلی مطابقت دارد. نشان داده شده است که تمرینات مقاومتی پاسخ‌های مولکولی مختلفی از جمله فعال‌سازی مسیرهای درگیر در سنتز پروتئین، پاسخ استرس سلولی و دفاع آنتی‌اکسیدانی را برمی‌انگیزد (۳۱-۳۳). نتایج ما به مجموعه‌ای از شواهد کمک می‌کند که نشان می‌دهند تمرینات مقاومتی نه تنها باعث افزایش هیپرتروفی عضلانی می‌شود، بلکه تغییرات مفیدی را در ساختار و عملکرد قلب ایجاد می‌کند. یافته‌های ما مسیرهای درمانی بالقوه را برای بهبود سلامت قلبی عروقی از طریق برنامه‌های تمرین مقاومتی منظم پیشنهاد می‌کنند. با توجه به نقش PERK و NRF2 در محافظت در برابر استرس قلبی و ارتقای تاب‌آوری، تمرینات مقاومتی می‌تواند مداخله‌ای ارزشمند برای جمعیت‌های در معرض خطر بیماری‌های قلبی عروقی، از جمله افراد مسن و مبتلایان به اختلالات متابولیک باشد (۳۴، ۳۵). مطالعه ما بینش‌های قابل توجهی ارائه می‌دهد، و تحقیقات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم‌های دقیق مورد نیاز است که از طریق آن تمرین مقاومتی سیگنالینگ PERK و NRF2 را در قلب تعدیل می‌کند. مطالعات آینده می‌توانند پویایی زمانی این پروتئین‌ها، و نقش بالقوه پروتکل‌های تمرین مقاومتی مختلف، و تعامل بین این مسیرها و سایر آبشارهای سیگنال دهی درگیر در سازگاری قلبی را بررسی کند.

نتیجه‌گیری

افزایش معنی‌دار محتوای پروتئین PERK و NRF2 در بطن چپ پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی، بر پاسخ انطباقی قلب به استرس مکانیکی و متابولیک تأکید می‌کنند. این یافته‌ها به درک این موضوع کمک می‌کند که چگونه تمرین

بیان Smyd1 را افزایش می‌دهد و استرس ER ناشی از پیری قلب را محدود می‌کند. در حالی که مهار Nrf2 و Smyd1 استرس ER را تشدید می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرین مقاومتی در میانسالی می‌تواند بیان Smyd1 و Nrf2 را تنظیم کند و استرس اکسیداتیو و استرس ER را در قلب مهار کند (۲۵). این امر به طور ویژه به تمرین مقاومتی مرتبط است، که می‌تواند استرس اکسیداتیو را به دلیل افزایش فعالیت متابولیک ایجاد کند. افزایش قابل توجه محتوای پروتئین NRF2 در مطالعه ما نشان دهنده افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در بطن چپ است که می‌تواند آسیب اکسیداتیو مرتبط با تمرین مقاومتی را کاهش دهد. این امر توانایی NRF2 برای ارتقای انعطاف‌پذیری سلولی در شرایط استرس در پاسخ انطباقی قلب به تمرینات مقاومتی تأکید می‌کند (۲۶، ۲۷). این موضوع همچنین برای عملکرد قلب، به طور ویژه در مدل‌های نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد مفید است.

در تحقیق نادى و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی تاثیر تمرین‌های مقاومتی و استقامتی بر بیان ژن پروتئین NRF2 در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند. تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری را نشان نداد اما تمرین استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن پروتئین NRF2 شد. این محققان بیان کردند که تمرین‌های ورزشی استقامتی و مقاومتی می‌توانند منجر به فعال شدن بیان ژن‌های مسیر پیام‌رسانی Nrf2/Keap1 شوند و فعال کردن این مسیر ممکن است منجر به کاهش عوارض ناشی از دیابت می‌شود (۲۸). با این وجود در تحقیق دیگر نوری و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که تمرین مقاومتی منجر به افزایش بیان ژن پروتئین NRF2 در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت می‌شود (۲۹). همچنین در تحقیق دیگر Bahr و همکاران (۲۰۲۴) به بررسی تاثیر تمرین ورزشی هوازی بر محتوای پروتئین NRF2 در عضله اسکلتی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به نارسایی قلبی و دیابت پرداختند. محتوای پروتئین محتوای پروتئین NRF2 افزایش معنی‌داری را در گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد (۳۰). هر سه تحقیق گزارش شده در بالا نشان می‌دهد که بیان ژن و محتوای پروتئین NRF2 به

ملاحظات اخلاقی

اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی با کد اخلاق IR.US.PSYEDU.REC.1403.042 مورد توجه قرار گرفت.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

مقاومتی می‌تواند سلامت قلب را از طریق فعال کردن مسیرهای محافظتی افزایش دهد که انعطاف‌پذیری سلولی را ارتقا می‌دهند. با ادغام این بینش‌ها با تحقیقات موجود، مشخص می‌شود که تمرینات مقاومتی نه تنها به عنوان وسیله‌ای برای بهبود قدرت و استقامت عضلانی عمل می‌کند بلکه به عنوان یک جزء حیاتی در ارتقای سلامت قلبی عروقی نیز نقش ایفا می‌کند.

تشکر و قدردانی

نتایج گزارش شده حاصل تلاش نویسندگان این مقاله است. از همه‌ی افرادی که در انجام و جمع‌آوری این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر را داریم.

منابع

1. Wang Y, Lee D-c, Brellenthin AG, Sui X, Church TS, Lavie CJ, et al., editors. Association of muscular strength and incidence of type 2 diabetes. Mayo Clinic Proceedings; 2019: Elsevier.
2. Nielsen R, Wiggers H, Thomsen HH, Bovin A, Refsgaard J, Abrahamsen J, et al. Effect of tighter glycemic control on cardiac function, exercise capacity, and muscle strength in heart failure patients with type 2 diabetes: a randomized study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2016;4(1):e000202.
3. Pahlavani HA, Rajabi H, Nabiuni M, Motamedi P, Khaledi N. The effect of anaerobic exercise with melatonin consumption on the expression of Bax and Bcl-2 markers in rat myocardium after ischemic-reperfusion. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2019;41(3):68-77.
4. De Jong KA, Czczor JK, Sithara S, McEwen K, Lopaschuk GD, Appelbe A, et al. Obesity and type 2 diabetes have additive effects on left ventricular remodelling in normotensive patients-a cross sectional study. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16:1-12.
5. Pasini AMF, Stranieri C, Rigoni AM, De Marchi S, Peserico D, Mozzini C, et al. Physical exercise reduces cytotoxicity and up-regulates nrf2 and upr expression in circulating cells of peripheral artery disease patients: an hypoxic adaptation? *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25(9):808-20.
6. Nouri H, Sheikholeslami-Vatani D, Moloudi MR. Changes in UPR-PERK pathway and muscle hypertrophy following resistance training and creatine supplementation in rats. *Journal of physiology and biochemistry*. 2021;77:331-9.
7. Crilly MJ, Tryon LD, Erlich AT, Hood DA. The role of Nrf2 in skeletal muscle contractile and mitochondrial function. *Journal of applied physiology*. 2016;121(3):730-40.
8. Zhang C, Li Y, Zhao J, Su K, He K, Da Y, et al. Endoplasmic reticulum stress regulates cardiomyocyte apoptosis in myocardial fibrosis development via PERK-mediated autophagy. *Cardiovascular Toxicology*. 2020;20:618-26.
9. Zhang S, Tian W, Duan X, Zhang Q, Cao L, Liu C, et al. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy by increasing autophagy of cardiomyocytes via regulation of VEGF-B/GRP78/PERK signaling pathway. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23(1):19.
10. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;147(6):357-69.
11. Yuan Z, Xiao-Wei L, Juan W, Xiu-Juan L, Nian-Yun Z, Lei S. HIIT and MICT attenuate high-fat diet-induced hepatic lipid accumulation and ER stress via the PERK-ATF4-CHOP signaling pathway. *Journal of physiology and biochemistry*. 2022;78(3):641-52.
12. Kasai S, Shimizu S, Tataru Y, Mimura J, Itoh K. Regulation of Nrf2 by mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology. *Biomolecules*. 2020;10(2):320.
13. Fathi R, Ebrahimi M, Khenar Sanami S. Effects of High Fat Diet and High Intensity Aerobic Training on Interleukin 6 Plasma Levels in Rats. *Pathobiology Research*. 2015;18(3):109-16.
14. Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Sivakumar SM, Alam MF. The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac

- biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2018;22(5):493-501.
15. Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2017;19(10):1011-21.
 16. Thirupathi A, da Silva Pieri BL, Queiroz JAMP, Rodrigues MS, de Bem Silveira G, de Souza DR, et al. Strength training and aerobic exercise alter mitochondrial parameters in brown adipose tissue and equally reduce body adiposity in aged rats. *Journal of physiology and biochemistry*. 2019;75:101-8.
 17. Liu X, Kwak D, Lu Z, Xu X, Fassett J, Wang H, et al. Endoplasmic reticulum stress sensor protein kinase R-Like endoplasmic reticulum kinase (PERK) protects against pressure overload-induced heart failure and lung remodeling. *Hypertension*. 2014;64(4):738-44.
 18. Liu X, Kwak D, Lu Z, Xu X, Fassett J, Wang H, et al. Endoplasmic reticulum stress sensor PERK protects against pressure overload induced heart failure and lung remodeling. *Hypertension*. 2014;64(4):738.
 19. Mohammadpour-Asl S, Roshan-Milani B, Roshan-Milani S, Saboory E, Ghobadian B, Chodari L. Endoplasmic reticulum stress PERK-ATF4-CHOP pathway is involved in non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetic rats: The rescue effect of treatment exercise and insulin-like growth factor I. *Heliyon*. 2024;10(5).
 20. Cheng F, Dun Y, Cheng J, Ripley-Gonzalez JW, Jiang W, You B, et al. Exercise activates autophagy and regulates endoplasmic reticulum stress in muscle of high-fat diet mice to alleviate insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022;601:45-51.
 21. Liu C-L, Li X, Hu G-L, Li R-J, He Y-Y, Zhong W, et al. Salubrinal protects against tunicamycin and hypoxia induced cardiomyocyte apoptosis via the PERK-eIF2 α signaling pathway. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2012;9(3):258.
 22. Lee J, Park J-H, Park S. Resistance exercise training inhibit endoplasmic reticulum stress in the aorta of Zucker diabetic fatty rats. *한국체육과학회지*. 2018;27(6):1053-61.
 23. Smith RE, Tran K, Smith CC, McDonald M, Shejwalkar P, Hara K. The role of the Nrf2/ARE antioxidant system in preventing cardiovascular diseases. *Diseases*. 2016;4(4):34.
 24. Satta S, Mahmoud AM, Wilkinson FL, Yvonne Alexander M, White SJ. The role of Nrf2 in cardiovascular function and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017(1):9237263.
 25. Tang J, Wu C, Xu Y, Yang B, Xi Y, Cai M, et al. Resistance training up-regulates Smdy1 expression and inhibits oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the heart of middle-aged mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024;210:304-17.
 26. Shanmugam G, Challa AK, Devarajan A, Athmanathan B, Litovsky SH, Krishnamurthy P, et al. Exercise mediated Nrf2 signaling protects the myocardium from isoproterenol-induced pathological remodeling. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2019;6:68.
 27. Narasimhan M, Rajasekaran NS. Exercise, Nrf2 and antioxidant signaling in cardiac aging. *Frontiers in physiology*. 2016;7:241.
 28. Nadi Z, Abbasi Y, Jalali Mashayekhi F, Bayat M, Bayat P, Baazm M. Effect of Resistance and Endurance Trainings on Nrf2/Keap1 Signaling Pathway in Testicular Tissue of Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2022;32(214):24-34.
 29. Noori S, Farajtabar Behrestaq S. Effects of Resistance Training with Intake of Aqueous Garlic Extract on the Expression of Nrf2 and PPAR γ in the Liver of Diabetic Rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences and Food Technology*. 2024;19(1):29-37.
 30. Bahr AC, Scherer NB, de Gregório E, Kieling L, Türk P, Dal Lago P. Physical exercise and photobiomodulation increase nrf2 expression in the skeletal muscle of rats with heart failure and diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2024;28:100599.
 31. Mohammad N, Matinhomae H, Hosseini SA. Antioxidant effects of resistance training with pumpkin seed extract consumption in heart tissue of rats exposed to H2O2-induced oxidative damage. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2021;23(3).
 32. Powers S, Sollanek K, Wiggs M, Demirel H, Smuder A. Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection. *Free radical research*. 2014;48(1):43-51.
 33. Azizbeigi K, Stannard SR, Atashak S, Haghighi MM. Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males. *Journal of exercise science & fitness*. 2014;12(1):1-6.
 34. Narasimhan M, Rajasekaran N-S. Cardiac Aging-Benefits of Exercise, Nrf2 Activation and Antioxidant Signaling. *Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: From Molecular to Clinical, Part 1*. 2017:231-55.
 35. Estébanez B, Visavadiya NP, Vargas JE, Rivera-Viloria M, Khamoui AV, de Paz JA, et al. Resistance training modulates reticulum endoplasmic stress, independent of oxidative and inflammatory responses, in elderly people. *Antioxidants*. 2022;11(11):2242.