

تأثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر محتوای تام و فسفریله پروتئین کینازهای c-Jun با ترمینال-N در بافت قلب رت‌های دیابتی مبتلا به دیابت نوع یک

اکبر قدرت‌نما^۱، محیا شریفی‌راینی^{۲*}، آرمان رستگاری^۳، رضا مؤیدی^۱

چکیده

مقدمه: عملکرد قلبی در افراد دیابتی از طریق سازکارهای سلولی متفاوتی تأثیر می‌پذیرد؛ یکی از این مسیرهای مهم سلولی کینازهای c-Jun با ترمینال-N (JNKs) است که نقص در عملکردشان می‌تواند منجر به نقص قلبی شود؛ بنابراین، هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) بر محتوای تام و فسفریله پروتئین کینازهای JNKs در بافت قلب رت‌های دیابتی مبتلا به دیابت نوع یک است.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۲ سر رت نر دو ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 300 ± 20 گرم انتخاب شدند. دیابت نوع یک (قند خون بالای ۳۰۰) از طریق تزریق درون‌صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) به رت‌ها القاء شد. این رت‌ها به روش تصادفی به دو گروه، تمرین دیابتی و کنترل دیابتی تقسیم شدند؛ گروه تمرینی، MIIT را به مدت چهار هفته با شدتی معادل ۵۵ تا ۷۵ درصد حداکثر سرعت انجام دادند. تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آزمون t-مستقل در نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخه ۹/۵ انجام شد. سطح معناداری پژوهش حاضر، $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها: محتوای درون‌سلولی پروتئین JNK پس از چهار هفته MIIT کاهش معنی‌داری را دو فرم تام ($P=0/01$) و فسفریله ($P=0/0001$) نشان داد. در مقابل نسبت تام به فسفریله محتوای درون‌سلولی پروتئین JNK به‌دنبال چهار هفته MIIT تغییر معنی‌داری را نشان نداد ($P=0/23$).

نتیجه‌گیری: MIIT منجر به کاهش محتوای فرم‌های تام و فسفریله پروتئین JNK شد که این احتمالاً می‌تواند منجر به مرگ سلولی کمتر در سلول‌های قلبی آزمودنی‌های دیابتی شود.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی با شدت متوسط، دیابت نوع ۱، کینازهای c-Jun با ترمینال-N، بطن چپ

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

۲- گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

***نشان‌ی:** فارس، شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، بخش علوم ورزشی، کد پستی: ۷۱۹۶۴۸۴۳۳۴، تلفن:

۰۹۱۳۴۴۰۵۹۱۵، پست الکترونیک: sharifimahya73@gmail.com

مقدمه

نارسایی‌های قلبی یک بیماری عمده و خیم میوکارد است که به دلیل ضعف عضلات میوکارد است. به این ترتیب، قلب قادر به پمپاژ مؤثر خون در اطراف بدن برای پاسخگویی به نیاز دائمی خود نیست. نارسایی‌های قلبی یک مشکل عمده بهداشت جهانی با بیش از ۷ میلیون مرگ سالانه در سراسر جهان است و برخی از بیماران به‌طور ناگهانی به دلیل مرگ ناگهانی قلبی می‌میرند [۱]. عوامل خطر متعددی وجود دارد که با نارسایی‌های قلبی و مرگ ناگهانی مرتبط هستند که می‌توانند به‌طور هم افزایی بر قلب تأثیر منفی بگذارند. یکی از عوامل خطر اصلی دیابت است که می‌تواند باعث افزایش سطح گلوکز خون یا هیپرگلیسمی شود که به نوبه خود تأثیری منفی بسیاری بر عملکرد میوکارد دارد [۲].

مسیرهای سیگنالینگ برجسته متعددی در اختلال عملکرد سلول‌های پانکراس و قلب دخیل هستند [۳]؛ یکی از این مسیرهای بسیار مهم مسیر مرتبط با کینازهای c-Jun با ترمینال-N (JNKs) است که می‌تواند در بسیار از عملکردهای فیزیولوژیکی قلبی تأثیرگذار باشد [۴]. JNKs به زیر خانواده پروتئین کینازهای فعال‌شده با میتوزن (MAPKs) تعلق دارند. JNKها در بسیاری از فرآیندهای سلولی مانند تنظیم بیان ژن، تکثیر و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نقش دارند. ده ایزوفرم JNK حاصل از پیوند جایگزین سه ژن (JNK1، JNK2 و JNK3) شناسایی شده است. آنها تفاوت‌هایی را در توزیع بافت و مکان سلولی نشان می‌دهند [۵]. همپوشانی عملکردی زیادی در سیگنالینگ JNK1 و JNK2 وجود دارد، درحالی‌که کمتر در مورد عضو سوم، JNK3 شناخته شده است. از نظر بیان، JNK1 و JNK2 در همه جا بیان می‌شوند، درحالی‌که عضو سوم، JNK3 عمدتاً در مغز و اعصاب و تا حدی کمتر در قلب، جزایر پانکراس و بیضه‌ها بیان می‌شود [۶].

تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT)^۳ نوعی تمرین است که شامل متناوب دوره‌های با شدت متوسط و کم است. MIIT می‌تواند آمادگی جسمانی قلبی-عروقی، استقامت و چربی سوزی بدن را بهبود بخشد [۷]. MIIT با تمرین تناوبی با

شدت بالا (HIIT)^۴ که شامل تمرینات کوتاه‌تر و شدیدتر است و همچنین تمرین مداوم با شدت متوسط (MICT)^۵ که شامل سرعت ثابتی از ورزش متوسط است، متفاوت است [۸]. این نوع تمرین به‌عنوان یک راهبرد بالقوه برای بهبود سلامت قلبی-عروقی در افراد مبتلا به دیابت مورد توجه قرار گرفته است. MIIT می‌تواند متابولیسم گلوکز را بهبود بخشد، التهاب را کاهش دهد و عملکرد قلب را بهبود بخشد، که همگی با بیماری قلبی دیابتی مرتبط هستند [۹-۱۲]. در تحقیقی تأثیر تمرین ورزشی بر مقاومت به انسولین و مسیرهای مرتبط با عملکرد در عضله قلب رت‌های چاق ناشی از رژیم غذایی بررسی شد. تمرین ورزشی شامل ۱۲ هفته شنا بود. تمرین ورزشی باعث کاهش فسفو-JNK (۱/۹ برابر) شد [۱۱]. در تحقیقی Wu و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که ورزش هوازی باعث بهبود چربی‌زایی در رت‌های چاق از طریق مسیر وابسته به JNKs می‌شود. تمرین ورزشی هوازی شامل ۸ هفته دویدن روی تردمیل بود. شدت تمرین هوازی ۱۸ متر در دقیقه، ۴۵ دقیقه، شیب ۶ درصد، ۶ روز در هفته بود. محتوای تام و فسفریله پروتئین JNK کاهش یافت [۱۲].

عملکردهای فیزیولوژیکی از طریق عوامل سلولی مرتبط با انواع سیگنالینگ قلبی بر رونویسی، ترجمه و اصلاح پروتئین و متابولیسم تأثیر می‌گذارد. این پاسخ‌های درون سلولی در سطح مولکولی با پاسخ‌هایی که در سطح پاتولوژیک دیده می‌شود متفاوت است [۱۳]. در این زمینه، تنظیم سازکارهای قلبی با واسطه فعالیت‌های ورزشی بر سیگنالینگ سلولی ممکن است از قلب در برابر آسیب‌های بیشتر و فرآیندهای بازسازی ناسازگار مداوم محافظت کند [۱۴]. درک بیشتر و شناسایی مسیرهای مسئول سازگاری ناشی از فعالیت‌های ورزشی فیزیولوژیکی که منجر به یک فنوتیپ محافظت‌کننده قلبی با تنظیم عملکردهای فیزیولوژیکی می‌شود، ممکن است به شناسایی محرک‌های بازسازی فیزیولوژیک/محافظ قلبی و پاتولوژیک/ناسازگاری کمک کند که به‌طور بالقوه می‌تواند به‌صورت درمانی برای حفظ عملکرد قلبی یا حفظ عملکرد قلبی مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تأثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر محتوای تام و

⁴ High-Intensity Interval Training

⁵ Moderate-Intensity Continuous Training

¹ c-Jun N-terminal kinases

² Mitogen-activated protein kinases

³ Moderate-Intensity Interval Training

خستگی رت‌ها چسبیدن به انتهای تردمیل بود. سرعتی که در آن رت‌ها به خستگی می‌رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته می‌شد [۱۷].

گروه MIIT به مدت ۴ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود. MIIT، رت‌های تمرینی در شروع هر جلسه با سرعتی حدود ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۵ دقیقه گرم کردند. سپس برنامه تمرینی شامل ۴ وهله ۳ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۵ تا ۷۵ درصد حداکثر سرعت و دوره‌های استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای با شدت معادل ۳۵ تا ۴۵ درصد حداکثر سرعت انجام شد. در پایان هر جلسه نیز موش‌ها با سرعتی حدود ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۵ دقیقه سرد کردند. شیب نوارگردان صفر درجه و در ۴ هفته تغییری نداشت [۱۸، ۱۹].

روش بافت‌برداری و آزمایشگاهی

بعد از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کتامین و سه تا پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن زایلازین، بی‌هوش شدند. بعد از آن بافت بطن چپ قلب جدا و در سرم فیزیولوژیک جهت بر طرف کردن آلودگی‌های خونی و بافتی تمیز و درون میکروتیوب‌ها قرار داده شدند. سپس با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- منجمد شدند. با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات محتوای درون سلولی فرم‌های تام و فسفریله پروتئین JNK اندازه‌گیری شد. آنتی‌بادی‌های (sc-7345) anti-JNK (D-2) شرکت سانتاکروز ساخت کشور آمریکا مورد استفاده قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیرو-ویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، داده‌های متغیرهای تحقیق حاضر از طریق آزمون‌های آماری t-مستقل تجزیه و تحلیل شدند. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار گراف‌پد پریم نسخه ۹/۵ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر، $P \leq 0.05$ نظر گرفته شده است.

فسفریله پروتئین کینازهای c-Jun با ترمینال-N در بافت قلب رت‌های دیابتی مبتلا به دیابت نوع یک است.

روش‌ها

نمونه و نوع پژوهش

پژوهش حاضر به صورت تجربی-بنیادی است که در آن ۱۲ سر رت نر دو ماهه از نژاد اسپراگ‌داولی با میانگین وزن 300 ± 20 گرم شرکت داشتند. رت‌ها بعد از خریداری با چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ و دمای هوای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد با رطوبت ۴۰-۵۰ درصد در آزمایشگاه مخصوص حیوانات نگهداری شدند. غذای حیوانات در قالب پلت و آب در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری به صورت آزادانه و استاندارد در اختیار رت‌ها قرار داده شد.

روش القاء دیابت

برای ایجاد دیابت نوع یک، محلول استرپتوزوتوسین (Streptozotocin: STZ) (حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با $pH = 4.5$) به صورت 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 نمونه خونی گرفته شده از سیاهرگ دمی موش‌ها توسط دستگاه قند خون اندازه‌گیری شد؛ قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن نوع یک در نظر گرفته شد [۱۵، ۱۶]. پس از القای دیابت رت‌ها به صورت تصادفی به دو گروه: تمرین دیابتی (شش سر) و کنترل دیابتی (شش سر) تقسیم شدند.

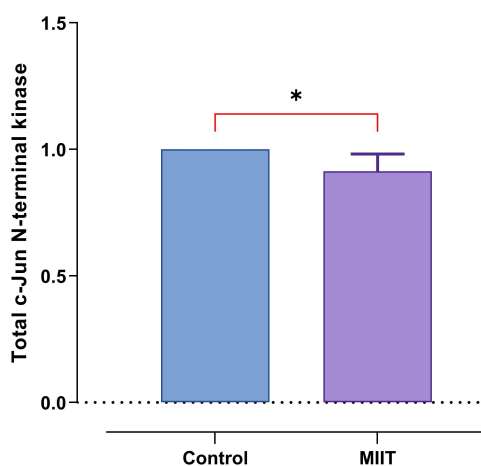
برنامه تمرینی MIIT

قبل از شروع برنامه تمرین اصلی MIIT، آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت بر روی گروه پایلوت که حدوداً یک هفته جلوتر از گروه تمرین اصلی بودند، جهت تنظیم و کنترل سرعت رت‌های گروه تمرین اصلی انجام می‌گرفت. این رت‌های گروه پایلوت با سرعت پنج متر بر دقیقه شروع به دویدن می‌کردند و هر سه دقیقه سرعت نوارگردان پنج متر بر دقیقه افزایش می‌یافت تا رت‌ها به خستگی برسند. معیار

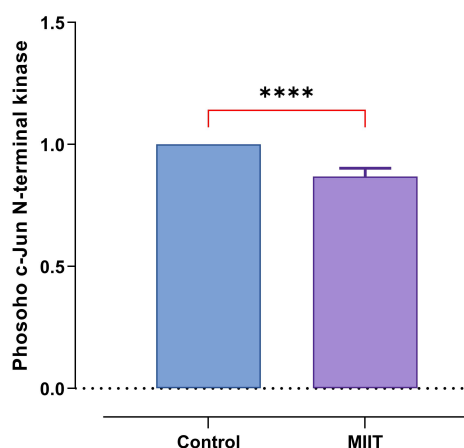
یافته‌ها

نسبت فرم تام به فسفریله پروتئین JNK به‌دنبال ۴ هفته MIIT، تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان نداد ($P=0/23$) (شکل ۳).

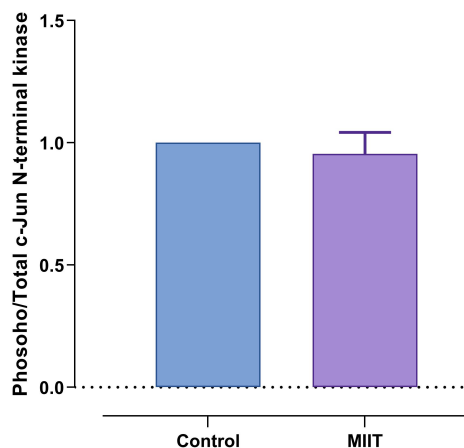
بررسی داده‌ها براساس آزمون آماری t-مستقل نشان داد، محتوای درون سلولی تام پروتئین JNK به‌دنبال ۴ هفته MIIT، کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان داد ($P=0/01$) (شکل ۱). همچنین محتوای درون سلولی فسفریله پروتئین JNK به‌دنبال ۴ هفته MIIT، کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در بطن چپ قلب نشان داد ($P=0/0001$) (شکل ۲). در مقابل محتوای درون سلولی



شکل ۱- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون‌سلولی فرم تام پروتئین JNK (*وجود تفاوت معنی‌دار گروه تمرین نسبت به کنترل در سطح ۰/۰۵)



شکل ۲- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون‌سلولی فرم فسفریله پروتئین JNK (****وجود تفاوت معنی‌دار گروه تمرین نسبت به کنترل در سطح ۰/۰۰۰۱)



شکل ۳- میانگین و انحراف استاندارد محتوای درون سلولی نسبت فرم فسفریله به تام پروتئین JNK

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که محتوای درون سلولی فرم‌های تام و فسفریله پروتئین JNK پس از ۴ هفته MIIT کاهش معنی‌داری می‌یابد. در مقابل نسبت فسفریله به تام محتوای درون سلولی پروتئین JNK در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری را نشان نداد.

فعال‌سازی JNK در قلب موش‌های صحرائی با فعالیت‌های ورزشی یک سازکار مهم برای عملکرد قلبی است. در این راستا در مقاله‌ای به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی و تمرین بر فعال‌سازی JNK در قلب موش پرداختند. نتایج این تحقیق نشان داد که ورزش حاد باعث افزایش گذرا در فسفوریلاسیون JNK در موش‌های تمرین کرده می‌شود، اما تمرین مزمن این پاسخ را کاهش می‌دهد. این محققان بیان کردند که فعال‌سازی JNK ممکن است در سازگاری با استرس قلبی دخیل باشد و تمرین ممکن است این مسیر سیگنالینگ را تعدیل کند [۲۰]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که فسفوریلاسیون JNK به‌دنبال تمرین هوازی با شدت متوسط کاهش می‌یابد و این درحالی است که در تحقیق بالا فسفوریلاسیون JNK به‌دنبال تمرین حاد افزایش و در پاسخ به تمرین مزمن کاهش می‌یابد. تفاوت اصلی مقاله پیش رو با مقاله گزارش شده این است که در مقاله حاضر محتوای فرم‌های تام، فسفریله و نسبت فسفریله به تام پروتئین JNK اندازه‌گیری گردید، درحالی‌که در مقاله بالا فرم فسفریله JNK را اندازه گرفتند. فسفوریلاسیون فرآیندی است

که فعالیت پروتئین‌ها را تغییر می‌دهد و p-JNK شکل فعال JNK است که می‌تواند پاسخ استرس سلولی و آپوپتوز را تحریک کند. بنابراین، نسبت فسفریله به تام نشان دهنده سطح فعال‌سازی JNK است، نه میزان پروتئین JNK. با این حال در مقاله پیش رو سه فرم پروتئین را گزارش کردیم. تفاوت دیگر این است که در مقاله پیش رو از رت‌های دیابتی استفاده شد، درحالی‌که در مقاله بالا از رت‌های معمولی استفاده کردند. دیابت یک اختلال متابولیک است که می‌تواند بر بیان و عملکرد پروتئین‌های مختلف از جمله JNK تأثیر بگذارد. ممکن است دیابت پاسخ JNK به فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی را تغییر دهد. همچنین نوع و مدت فعالیت‌های ورزشی ممکن است بر شدت و مدت استرسی که بر قلب تحمیل می‌شود تأثیر بگذارد و در نتیجه بر سطح فعال‌سازی JNK نیز تأثیرگذار باشد.

کینازهای JNK در هیپرتروفی و نارسایی قلبی نقش دارند. فعال‌سازی بیش از حد JNK در قلب نارسایی را افزایش می‌دهد و فاکتورهای رونویسی دخیل در بیان ژن هیپرتروفیک را تنظیم می‌کنند. همچنین JNK باعث رشد میوسیت و بیان ژن جنین در قلب می‌شود. در نهایت فعال‌شدن JNK می‌تواند منجر به التهاب مزمن در قلب شود. JNK1 ممکن است نقش محافظتی در حفظ عملکرد سیستمیک بطن چپ داشته باشد [۲۱]. نقش JNK، به‌عنوان یک کیناز سیگنال دهنده استرس، در هیپرتروفی قلبی می‌تواند منجر به بزرگ‌شدن و ضخیم شدن عضله قلب شود و همچنین می‌تواند منجر به نارسایی قلبی و سایر عوارض نیز شود. مطالعات حاصل از مطالعات انسانی و

حیوانی نشان می‌دهد چگونه JNK بر جنبه‌های مختلف هیپرتروفی قلبی، مانند بیان ژن، التهاب، فیروز، استرس اکسیداتیو و استرس شبکه سارکوپلاسمی تأثیر می‌گذارد [۲۲-۲۴]. بنابراین هدف قرار دادن JNK یا عوامل مرتبط با آن به‌عنوان یک راهبرد درمانی برای نقص‌های قلبی متابولیکی، که گروهی از بیماری‌های متابولیک و قلبی عروقی است، مورد بحث قرار می‌دهد.

در تحقیقی دیگر Wu و همکاران (۲۰۱۲) به بررسی اثرات هشت هفته تمرین ورزشی هوازی بر مسیر سیگنالینگ JNK در بافت پانکراس موش‌های دیابتی و بررسی سازکارهای احتمالی در درمان دیابت پرداختند. نتایج نشان داد که در بافت‌های پانکراس گروه دیابتی، میزان بیان پروتئین p-JNK به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه نرمال است. پس از تجویز تمرین ورزشی، سطح بیان پروتئین p-JNK در بافت‌های پانکراس گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. این محققان بیان کردند که تمرین ورزشی به‌طور مؤثری از عملکرد سلول بتا در موش‌های صحرایی دیابتی محافظت می‌کند، که ممکن است به‌دلیل کاهش مسیر سیگنالینگ JNK باشد [۲۵].

نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا با نتایج تحقیق Wu و همکاران منجر به کاهش میزان JNK شد. با این تفاوت که در تحقیق حاضر محتوای پروتئین JNK در بافت قلب اندازه‌گیری شد، درحالی‌که Wu و همکاران فسفوریلاسیون و بیان JNK را در بافت پانکراس اندازه گرفتند. با این حال در هر دو تحقیق آزمودنی‌ها رت‌های دیابتی بودند که از طریق STZ دیابتی شده بودند.

با این حال مشخص شده است که فعالیت‌های ورزشی فعال شدن JNK را در بافت قلب دیابتی کاهش می‌دهد [۱۱، ۱۲].

در این راستا در تحقیقی تمرین ورزشی باعث کاهش p-JNK (۱/۹ برابر) در عضله قلب رت‌های چاق ناشی از رژیم غذایی شد. [۱۱]. این کاهش در فعالیت JNK می‌تواند با کاهش التهاب و آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها همراه باشد و به بهبود عملکرد قلب کمک کند [۲۶، ۲۷]. فعالیت‌های ورزشی همچنین می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد، که یک عامل کلیدی در فعال‌سازی JNK است. با کاهش استرس

اکسیداتیو، از طریق فعالیت‌های ورزشی به‌طور غیر مستقیم مسیر سیگنالینگ JNK را سرکوب می‌کند [۲۸].

یک نتیجه کلی که می‌توان براساس نتایج گزارش شده و نتایج تحقیق حاضر گرفت این است که مسیر سیگنالینگ JNK نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت دیابت و عوارض آن مانند هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک و اختلال عملکرد دارد. مقاله پیش رو نشان داد که MIIT محتوای پروتئین JNK را در بافت قلب موش‌های دیابتی کاهش می‌دهد که ممکن است از قلب در برابر آسیب ناشی از استرس و آپوپتوز محافظت کند. سایر مقالات نشان دادند که فعالیت‌های ورزشی فسفوریلاسیون و بیان JNK را در بافت قلب، چربی، پانکراس و غیره موش‌های دیابتی مهار می‌کنند که ممکن است عملکرد سلول‌های بتا و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تعدیل مسیر سیگنالینگ JNK توسط فعالیت‌های ورزشی ممکن است یک راهبرد امیدوارکننده برای پیشگیری و درمان دیابت و پیامدهای قلبی متابولیک آن باشد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای بهینه‌سازی شرایط فعالیت ورزشی مانند شدت، مدت، نوع، تعداد تکرارها، مدت زمان ریکاوری و غیره، بررسی اثرات هم‌افزایی ورزش و دیگر عوامل و روشن کردن سازکارهای مولکولی آنها در مدل‌های مختلف دیابت مورد نیاز است. در نهایت با توجه به نتایج تحقیق پیش رو به‌نظر می‌رسد MIIT تأثیر مفیدی بر مسیر سیگنالینگ JNK در بافت قلب دیابتی دارد. با کاهش فعال‌سازی JNK، MIIT می‌تواند التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز را کاهش دهد و در نهایت به بهبود سلامت قلب در افراد مبتلا به دیابت کمک کند.

سپاسگزاری

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

با این حال مشخص شده است که فعالیت‌های ورزشی فعال شدن JNK را در بافت قلب دیابتی کاهش می‌دهد [۱۱، ۱۲].

در این راستا در تحقیقی تمرین ورزشی باعث کاهش p-JNK (۱/۹ برابر) در عضله قلب رت‌های چاق ناشی از رژیم غذایی شد. [۱۱]. این کاهش در فعالیت JNK می‌تواند با کاهش التهاب و آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها همراه باشد و به بهبود عملکرد قلب کمک کند [۲۶، ۲۷]. فعالیت‌های ورزشی همچنین می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد، که یک عامل کلیدی در فعال‌سازی JNK است. با کاهش استرس

با این حال مشخص شده است که فعالیت‌های ورزشی فعال شدن JNK را در بافت قلب دیابتی کاهش می‌دهد [۱۱، ۱۲].

در این راستا در تحقیقی تمرین ورزشی باعث کاهش p-JNK (۱/۹ برابر) در عضله قلب رت‌های چاق ناشی از رژیم غذایی شد. [۱۱]. این کاهش در فعالیت JNK می‌تواند با کاهش التهاب و آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها همراه باشد و به بهبود عملکرد قلب کمک کند [۲۶، ۲۷]. فعالیت‌های ورزشی همچنین می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد، که یک عامل کلیدی در فعال‌سازی JNK است. با کاهش استرس

مآخذ

1. Rupee S, Rupee K, Singh RB, Hanoman C, Ismail AM, Smail M, et al. Diabetes-induced chronic heart failure is due to defects in calcium transporting and regulatory contractile proteins: cellular and molecular evidence. *Heart Failure Reviews*. 2023; 28(3):627-44.
2. Palazzuoli A, Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Failure Reviews*. 2023; 28(3):585-96.
3. Cao R, Tian H, Zhang Y, Liu G, Xu H, Rao G, et al. Signaling pathways and intervention for therapy of type 2 diabetes mellitus. *MedComm* 2023;4(3):e283.
4. Chen Q, Xu T, Li D, Pan D, Wu P, Luo Y, et al. JNK/PI3K/Akt signaling pathway is involved in myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: effects of salvianolic acid A intervention. *American Journal of Translational Research*. 2016; 8(6):2534.
5. Verdager E, Castro-Torres RD, Olloquequi J, Ureña J, Ettcheto M, Parcerisas A, et al. The Role of JNK3 in Epilepsy and Neurodegeneration. In: Rocha LL, Lazarowski A, Cavalheiro EA. (eds) *Pharmacoresistance in Epilepsy*. Springer, Cham, 2023; 281-308.
6. Craige SM, Chen K, Blanton RM, Keaney Jr JF, Kant S. JNK and cardiometabolic dysfunction. *Bioscience Reports*. 2019; 39(7):BSR20190267.
7. Coswig VS, Barbalho M, Raiol R, Del Vecchio FB, Ramirez-Campillo R, Gentil P. Effects of high vs moderate-intensity intermittent training on functionality, resting heart rate and blood pressure of elderly women. *Journal of Translational Medicine*. 2020; 18:1-1.
8. Yue T, Wang Y, Liu H, Kong Z, Qi F. Effects of high-intensity interval vs. moderate-intensity continuous training on cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9:845225.
9. Dadban-Shahamat M, Hashemian-Esfahani SR, Askari A. The Effect of Moderate-Intensity Interval Training (MIIT) and Liposomal Lipoic Acid on Lymphangiogenesis, Glucose, and Serum Insulin in Diabetic Rats. *Journal of Isfahan Medical School*. 2021; 39(630):456-63.
10. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1 α in type2 diabetic male rats. *IJDL*. 2019; 18(4) :179-188
11. Medeiros C, Frederico MJ, Da Luz G, Pauli JR, Silva AS, Pinho RA, et al. Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet-induced obesity rats. *Journal of Cellular Physiology*. 2011; 226(3):666-74.
12. Wu B, Ding J, Chen A, Song Y, Xu C, Tian F, et al. Aerobic exercise improves adipogenesis in diet-induced obese mice via the lncSRA/p38/JNK/PPAR γ pathway. *Nutrition Research*. 2022; 105:20-32.
13. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells*. 2019; 8(10):1128.
14. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022; 10:950927.
15. Aghaei N, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Shadmehri S, Jahani Golbar S. The effect of 4 weeks' aerobic training on the content of mtorc1 signaling pathway proteins in heart tissue of type 1 diabetes rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2019; 18(3):116-125
16. Jokar M, Amirahmadi M, Sherafati Moghadam M. The effect of endurance training on the content myostatin and smad2/3 proteins in the left ventricular tissue of the heart muscle of type 1 diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2021; 20(3):191-199
17. Aghaei Bahmanbeglou N, Salboukhi R, Sherafati Moghadam M. The effect of protein kinase-b on foxo autophagy family proteins (foxo1 and foxo3a) following high intensity interval training in the left ventricle of the heart of diabetic rats by streptozotocin and nicotinamide. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2021; 21(2):119-128
18. 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
19. 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.
20. Boluyt MO, Loyd AM, Roth MH, Randall MJ, Song EY. Activation of JNK in rat heart by exercise: effect of training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003; 285(6):H2639-47.
21. Craige SM, Chen K, Blanton RM, Keaney Jr JF, Kant S. JNK and cardiometabolic dysfunction. *Bioscience Reports*. 2019; 39(7):BSR20190267.
22. Calamaras TD, Baumgartner RA, Aronovitz MJ, McLaughlin AL, Tam K, Richards DA, et al. Mixed lineage kinase-3 prevents cardiac dysfunction and structural remodeling with

- pressure overload. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019; 316(1):H145-59.
23. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 2017.
24. Ma Q, Liu Y, Chen L. JIP3 deficiency attenuates cardiac hypertrophy by suppression of JNK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018; 503(1):1-7.
25. Wu YJ, Fang ZH, Zheng SG, Wu YB, Fan AH. Effects of Chinese herbal medicine Danzhi Jiangtang capsule and exercise on JNK signaling pathway in pancreatic tissues of diabetic rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2012; 10(11):1279-85.
26. Veitch CR, Power AS, Erickson JR. CaMKII inhibition is a novel therapeutic strategy to prevent diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12:695401.
27. Pan Y, Wang Y, Zhao Y, Peng K, Li W, Wang Y, et al. Inhibition of JNK phosphorylation by a novel curcumin analog prevents high glucose-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes and the development of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2014; 63(10):3497-511.
28. Cui N, Li H, Dun Y, Ripley-Gonzalez JW, You B, Li D, et al. Exercise inhibits JNK pathway activation and lipotoxicity via macrophage migration inhibitory factor in nonalcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13:961231.

The Effect of Moderate Intensity Interval Training on Total and Phosphorylated Content of C-Jun N-Terminal Kinases Protein in Heart Tissue of Type 1 Diabetic Rats

Akbar Ghodratnama¹, Mahya Sharifi Rayeni^{2*}, Arman Rastegari³, Reza Moayedi¹

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

2. Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz university, Shiraz, Iran

3. Department of Sports Physiology, Faculty of physical and Sports Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Cardiac function in diabetic people is affected through different cellular mechanisms; One of these important cellular pathways is the c-Jun N-terminal kinases (JNKs), whose dysfunction can lead to heart failure; Therefore, the aim of this research is to investigate the effect of moderate intensity interval training on total and phosphorylated content of c-Jun N-terminal kinases protein in heart tissue of type 1 diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 12 two-month-old male Sprague Dawley rats with an average weight of 300±20 grams were selected. Type 1 diabetes (blood sugar above 300) was induced to rats through intraperitoneal injection of streptozotocin (with a dose of 50 mg per kilogram of body weight) solution. The rats were randomly divided into two groups, diabetic training and diabetic control; The training group performed MIIT for four weeks at an intensity of 55-75% of maximum speed. Data analysis was done through independent t-test in GraphPad Prism software version 9.5. The significance level of the current research is $P \leq 0.05$.

Results: The intracellular content of JNK protein after four weeks of MIIT showed a significant decrease in both total ($P = 0.01$) and phosphorylated ($P = 0.0001$) forms. On the other hand, the ratio of total to phosphorylated intracellular content of JNK protein did not show a significant change after four weeks of MIIT ($P = 0.23$).

Conclusion: MIIT led to a decrease in the content of total and phosphorylated forms of JNK protein, which could possibly lead to less cell death in cardiac cells of diabetic subjects.

Keywords: Moderate Intensity Interval Training, Type 1 Diabetes, c-Jun N-terminal Kinases, Left Ventricle

* Fars, Shiraz, Eram Square, Shiraz University, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Department of Sports Sciences, postal code: 7196484334, Tel: +989134405915, Email: sharifimahya73@gmail.com

