

مقاله اصلی

مقایسه دو مدل تمرینات هوازی و مقاومتی بر بیان ژنهای Piezo1 و Yoda1 موش‌های صحرایی چاق نر ویستار

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۴ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰

خلاصه

مقدمه: برخی بیماری‌ها که در اثر فشارهای مداوم مکانیکی و بروز التهاب ایجاد می‌شود که شامل بیماری‌های قلبی-عروقی، استئوآرتریت، مقاومت به انسولین و اختلالات ناشی از چاقی می‌باشد. هدف از پژوهش حاضر، مقایسه دو مدل تمرینات استقامتی و مقاومتی بر بیان ژنهای Piezo1 و Yoda1 موش‌های صحرایی نروبیستار بود.

روش کار: روش پژوهش تجربی با طرح پیش‌آزمون، پس‌آزمون و گروه‌های کنترل و تجربی بود. پژوهش حاضر، ۲۴ موش صحرایی نژاد ویستار نر چاق با سن هشت هفته و وزن $356/61 \pm 34/00$ گرم، به صورت تصادفی به سه گروه؛ استقامتی (۸سر)، مقاومتی (۸سر) و کنترل (۸سر) تقسیم شدند. موش‌های گروه‌های تجربی به مدت هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه تمرینات استقامتی با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد سرعت بیشینه و مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۱۲۰ درصد وزن بدن را انجام دادند و برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک-طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد.

نتایج: نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان ژن Piezo1 ($P=0/001$) و افزایش معنادار Yoda1 ($P=0/001$) نسبت به گروه کنترل شد اما تفاوتی بین گروه‌های تجربی مشاهده نشد ($P=0/387$ ، $P=0/055$).

نتیجه‌گیری براساس نتایج این پژوهش، تمرینات استقامتی و مقاومتی با ایجاد تغییرات در سطوح رخی ژن‌ها، تأثیر فراوان بر افزایش سلامتی افراد چاق می‌گذارد.

کلمات کلیدی: تمرینات استقامتی، تمرینات مقاومتی، Piezo1، Yoda1، چاقی

فریبا درخشنده‌فر^۱

جمشید بنایی بروجنی^{۲*}

سعید کشاورز^۳

الهام افتخاری^۴

^۱ دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد

نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

^۲ استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

^۴ استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

Email: jamshid.banaii@gmail.com

مقدمه

چاقی یکی از علل اصلی مرتبط با انواع بیماری‌ها مانند دیابت، قلبی عروقی، کبد چرب، سندروم متابولیک می‌باشد. افزایش اسیدهای چرب آزاد و گلوکز در خون و کبد در افراد چاق یکی از نشانه‌های اختلالات متابولیکی می‌باشد (۱). در این میان، برخی بیماری‌ها مانند دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی شیوع بیشتری نسبت بقیه بیماری‌ها دارد و آمارهای سازمان بهداشت جهانی شمار مبتلایان به دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی، مرگ‌ومیر و عوارض ناتوان‌کننده‌ی ناشی از آن را، بالای ۴۰ درصد گزارش کرده‌اند (۲). تحقیقات نشان داده‌اند که چاقی یکی از دلایل اصلی و تأثیرگذار بر بروز بیماری دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد که در این بیماری اختلالات متابولیکی مانند اختلال در سطوح مناسب گلوکز و اسیدهای چرب شایع است. کاهش آنزیم‌ها و هورمون‌ها، کاهش فاکتورهای سلولی و برون سلولی، مهار فاکتورهای تأثیرگذار بر نقل و انتقالات و اختلالات داخل سلولی، از جمله عوارض چاقی در ساختار فیزیولوژیکی بدن می‌باشد که این عوامل فرد را مستعد بیماری دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی خواهد کرد (۳). تحقیقات مختلف نیز تأیید کردند که افراد چاق مستعد ابتلا به مقاومت به انسولین و دیابت هستند. به همین دلیل برخی تحقیقات گزارش کرده‌اند بررسی فاکتورهای تأثیرگذار بر مقاومت به انسولین در افراد چاق پیش از ابتلا به دیابت می‌تواند کمک زیادی به آن‌ها کند (۴). برخی تحقیقات نیز اشاره کردند که تغییرات التهابی ناشی از چاقی در عروق، منجر به ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود (۵)

از طرفی، آسیب‌های سلولی ناشی از التهاب در افراد چاق یکی از عوامل ایجاد اختلالات متابولیکی و پاتولوژیکی است که به وسیله‌ی تحریک مداوم فشارهای مکانیکی به سلول ایجاد می‌شود. مکانیزم تحریک نیروهای مکانیکی و فشار به سلول کاملاً شناخته نشده است. بدن انسان به‌طور دائم در معرض نیروهای مکانیکی قرار می‌گیرد. این نیروها را می‌توان بر اساس ستر بافت یا نوع نیرو به نیروهای همودینامیک و نیروهای کششی و سفتی تقسیم کرد. به‌طور کلی این نیروها سلول را وادار

به ترشح عوامل پیش‌التهابی و ایجاد آسیب غیرمستقیم می‌کنند (۶). این عوامل التهابی در ادامه توسط برخی سیستم‌های دفاعی بدن سرکوب می‌شوند اما اگر این التهاب مداوم باشد، بدن توانایی خود را از دست می‌دهد و سبب بروز انواع بیماری‌ها می‌شود. برخی بیماری‌ها که در اثر فشارهای مداوم مکانیکی و بروز التهاب ایجاد می‌شود؛ که شامل بیماری‌های قلبی عروقی، استئوآرتریت، مقاومت به انسولین و اختلالات ناشی از چاقی می‌باشد (۷). در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به بررسی کانال‌های فشاری-یونی مانند کانال‌های **Piezo1** پرداخته‌اند (۸-۱۰). این کانال‌ها به برخی یون‌ها حساس هستند در پاسخ به تحریکات مکانیکی باز می‌شوند و شروع آبرسانی از سیگنال‌ها در داخل سلول را شروع می‌کنند. باز شدن **Piezo1** با کاهش فرآیندهای التهابی همراه است و برخی نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که **Piezo1** نقش حیاتی در کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن دارد (۱۱، ۱۲). **Piezo1** که بر روی غشای سلولی توزیع شده است با کانال‌های اطراف خود در تعامل هستند و در تشخیص نیروهای وارده به سلول دارای عمل اختصاصی می‌باشد (۱۳). **Piezo1** دارای دولایه لیپیدی است و عمدتاً در غشای لیپیدی، شبکه آندوپلاسمی و پوشش هسته‌ای سلول قرار دارد. **Piezo1** عملکردهای مختلفی مانند سنتز پروتئین، ترشح، مهاجرت، تکثیر و مهار آپوپتوز را تحت فشار مکانیکی تنظیم می‌کند (۱۴). شواهد بسیاری نشان می‌دهد که **Piezo1** بروز بسیاری از بیماری‌ها را متوقف می‌کند. هنگامی که تحریک مکانیکی به غشای سلول برخورد می‌کند، تنش به اجزای غشای سلولی، ماتریکس خارج سلولی و اسکلت داخل سلولی منتقل می‌شود (۱۵). این تغییرات سبب باز شدن کانال‌های **Piezo1** می‌شود که این باز شدن با ورود یون‌های پتاسیم، سدیم و کلسیم به داخل فضای داخل سلولی می‌شود که به‌موجب ورود این مواد به داخل سلول؛ فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱، بتا، مونوسیت شیمیوتاکسی ۱ و ۳ کاهش می‌یابد (۱۶). **Piezo1** با مهار فعالیت فاکتورنکروز هسته‌ای کاپا، مهار افزایش بیان مولکول‌های چسبنده مانند

حساس به مکانیسم است. در سلول‌های **HEK**، **Yoda1** فاز غیرفعال‌سازی جریان‌های گذرا را کند می‌کند، **Piezo1** را نسبت به فعال‌سازی با فشار حساس می‌کند و تا حدی کانال‌ها را در غیاب فشار خارجی فعال می‌کند. در واقع، **Yoda1** یک ترکیب شیمیایی است که اولین آگونیستی است که برای کانال یونی حساس مکانیکی **Piezo1** ساخته شده است. این پروتئین در تنظیم فشارخون و حجم گلوبول‌های قرمز نقش دارد و **Yoda1** در بسیاری از تحقیقات علمی در زمینه‌ی تولید واکسن، تغییرات گیرنده‌های سلولی و برخی بیماری‌ها استفاده می‌شود (۲۵). **Yoda1** با فعال‌سازی **Piezo1** از تولید **ROS** به‌واسطه‌ی افزایش جریان کلسیمی جلوگیری می‌کند این مسیر داخل سلولی از تولید التهاب و آتروفی میوکارد مخصوصاً در افراد چاق ممانعت می‌کند. همچنین **Piezo1** با کاهش فاکتور **IL6** از تخریب عصبی‌عضلانی در افراد کم‌تحرک و چاق جلوگیری می‌کند (۱۴). با بررسی‌های انجام‌گرفته تاکنون پژوهشی که به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر این فاکتورها در افراد چاق انجام‌گرفته باشد، یافت نشد و با توجه اهمیت عملکرد این دو فاکتور، این سؤال برای پژوهشگر ایجاد که آیا دو مدل تمرین استقامتی و مقاومتی بر بیان ژن‌های **Yoda1** و **Piezo1** موش‌های صحرایی نر ویستار تأثیر دارد یا خیر؟

روش کار

روش پژوهش تجربی با طرح پیش‌آزمون، پس‌آزمون و گروه‌های کنترل و تجربی بود. روش پژوهش حاضر از نوع تجربی به روش پس‌آزمون بود که تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر ویستار چاق با سن هشت هفته و وزن $34/00 \pm 356/61$ (گرم) از انستیتو رازی خریداری شدند سپس در محل آزمایشگاه کار با حیوانات به مدت یک هفته در این محیط نگهداری شدند. دسترسی حیوانات به آب و غذا در طول دوره با رعایت موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در پژوهش، کاملاً رعایت شد. تمام اعمال انجام شده روی حیوانات مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد مستخرج از دستورالعمل‌های بین‌المللی مصوب

مولکول‌های چسبنده عروقی و داخل سلولی می‌شود. فعال شدن **Piezo1** منجر به کاهش فاکتورهای پروتئین واکنشی **C**، آمیلوئید سرمی **A**، فیبرونوژن، **TNFa**، **IL-6** و **IL-1b** می‌شود که این تغییرات در بروز دیابت، بیماری‌های عروقی و اختلالات ناشی از چاقی تأثیرگذار است (۱۷، ۱۸). **Piezo1** روی غشای سلول چربی قرار دارد و کشش خارج از سلولی را احساس می‌کند. عملکرد **Piezo1** برای متابولیسم سیستمیک لیپید و حساسیت به انسولین ضروری است. باز شدن **Piezo1** در رشد سلول‌های چربی بالغ تأثیرگذار است و سبب آزاد شدن تمایز سلول‌های پیش‌ساز چربی به سلول‌های چربی بالغ به‌واسطه‌ی افزایش فاکتور رشد فیروبلست ۱ می‌شود (۱۸). پژوهشی نشان داد که **Piezo1** در رت‌ها سبب کاهش تعداد سلول‌های چربی، افزایش التهاب در بافت چربی سفید، کاهش توده چربی و کاهش حساسیت به انسولین می‌شود (۱۹). همچنین، **Piezo1** با افزایش تحریک سلول‌های ماهواره‌ای، فاکتورهای میوزینیک مانند **Myf-5** یا **My** سبب افزایش هایپرتروفی عضلات اسلکتی و قلب می‌شود (۲۰). البته پژوهش‌هایی که به بررسی تأثیر مستقیم فعالیت‌های ورزشی بر کانال‌های **Piezo1** پرداخته‌اند محدود است. فخرفاطمی و همکاران (۲۰۲۳)، گزارش کرد که تمرینات تناوبی شدید سبب افزایش بیان ژن **Piezo1** در موش‌های نرواستار دیابتی شد (۲۱). بیچ و همکاران (۲۰۱۸)، گزارش کردند که فعالیت ورزشی سبب ایجاد تغییرات مثبت بر این کانال‌ها می‌شود (۲۲). پژوهشی دیگر بیان کرد که احتمالاً فعال شدن کانال‌هایی بنام یودا در فعالیت **Piezo1** متعاقب تنش برشی ناشی از فعالیت ورزشی نقش دارد اما این مکانیزم به مطالعات گسترده‌تری نیاز دارد (۲۳، ۲۴). **Yoda1** علیرغم اندازه کوچک، عملکردهای فیزیولوژیکی مهمی را در حیوانات بالغ و در حال رشد به عهده دارند، از جمله؛ هموستاز اسمزی، حس حرکت در سلول‌های پوششی و احشایی، حس عمقی، جریان خون و هموستاز اپیتلیال اشاره کرد، **Piezo1** به‌طور انتخابی توسط غلظت‌های میکرومولاری مولکول کوچک **Yoda1** و از طریق یک مکانیسم ناشناخته فعال می‌شود. **Yoda1** یک فعال‌کننده انتخابی کانال **Piezo1**

گروه، استقامتی، مقاومتی و کنترل تقسیم بندی شدند (جدول شماره یک). رت ها دردمای 22 ± 5 ، رطوبت ۴۵ درصد و چرخه خواب و بیداری ۱۲:۱۲ نگهداری می شدند و دسترسی کامل به آب (شرب شهری) و غذا (به صورت پلیت از شرکت جوانه خراسان)، داشتند

در قانون هلسینکی بود. روش نمونه گیری به صورت تصادفی ساده انجام شد که پس از حجم نمونه با نرم افزار *GPOWER* با توان آماری ۰/۸، خطای آلفای ۰/۵، تعداد گروه ها ۳ و یک بار اندازه گیری، تعداد ۲۴ سر موش برای کل مطالعه و ۸ سر موش در هر گروه وارد شدند. موش ها به صورت تصادفی در سه

جدول ۱. آماره های گرایش مرکزی و پراگندگی متغیرهای پژوهش

متغیر	گروه ها	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم)	تمرین استقامتی	۳۵۶/۵۲	۳۵/۸۸
	تمرین مقاومتی	۳۵۵/۷۵	۳۶/۱۱
	کنترل	۳۵۷/۳۷	۳۴/۵۵
قد (سانتیمتر)	تمرین استقامتی	۲۳/۷۵	۱/۴۸
	تمرین مقاومتی	۲۴/۱۲	۱/۵۵
	کنترل	۲۳/۵۰	۱/۶۴
شاخص توده بدن (گرم/سانتیمتر مربع ^۲)	تمرین استقامتی	۶/۲۵	۰/۲۵
	تمرین مقاومتی	۶/۱۹	۰/۲۲
	کنترل	۶/۴۳	۰/۴۸
بیان ژن Piezo1	تمرین استقامتی	۳/۰۷	۰/۰۴
	تمرین مقاومتی	۳/۱۶	۰/۰۸
	کنترل	۰/۹۳	۰/۰۷
بیان ژن Yoda1	تمرین استقامتی	۳/۱۴	۰/۱۲
	تمرین مقاومتی	۳/۲۱	۰/۰۴
	کنترل	۰/۹۱	۰/۰۸

متری (قرار گرفتند. پروتکل تمرین استقامتی (جدول شماره دو) در گروه استقامتی شامل؛ ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد بیشینه بر روی نوارگردان (سرعت دستگاه بر حسب متربردقیقه) و سپس به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در دو هفته اول، ۶۵ درصد سرعت بیشینه در دو هفته دوم و ۷۰ درصد سرعت بیشینه در هفته پنجم به بعد بود که در انتها رت ها با سرعت ۳۵ تا ۴۵ درصد سرعت بیشینه عملیات سردکردن را انجام دادند (۲۷). با توجه به سازگاری حیوانات با تمرین و رعایت اصول سازگاری های تمرینی و اعمال اصول تمرینی، بعد از چهار هفته از تمرینات، باردیگر از رت ها آزمون وامانده ساز گرفته شد و شدت تمرینات بعدی براساس آزمون وامانده ساز جدید تعیین شد. در گروه تمرین مقاومتی (جدول شماره سه)، تمرینات شامل؛ هشت هفته صعود از یک نردبان یک متری با ۳۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه ست با پنج تکرار می باشد که در فاصله هر تکرار یک دقیقه و

جهت تعیین حداکثر سرعت در گروه تمرین استقامتی، از آزمون فزاینده ای استاندارد شده توسط لینداردو و همکاران (۲۶) برای رت های نژاد ویستار استفاده شد. این آزمون شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه ای است. سرعت در مرحله اول ۰/۳ کیلومتر بر ساعت و در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت به سرعت نوار اضافه می شود. با توجه به این که پنج روش آزمون وامانده ساز توسط لیناندرو و همکاران جهت تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی، ساخته شده که در این پروتکل، شیب های گوناگونی ارائه شده است. با توجه دستورالعمل های این پروتکل، سرعت به دست آمده در آخرین مرحله که حیوان قادر به دیدن نبود به عنوان حداکثر سرعت دوییدن حیوان مورد استفاده قرار گرفت. در یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی رت ها در گروه استقامتی به منظور آشناسازی در معرض نوارگردان (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بردقیقه و پنج روز در هفته) و گروه مقاومتی، نردبان مخصوص موش ها (۳۶ پله ای با شیب ۵۸ درصد و ارتفاع یک

درصد وزن بدن آن‌ها در هفته پایانی رسید و در صورت امتناع، با تحرکی دستی وادار به صعود شدند (۲۷).

در فاصله بین هر ست دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم رت‌ها، انجام شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به رت‌ها ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۲۰

جدول ۲. پروتکل تمرین استقامتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت تمرین (دقیقه)	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت بیشینه (درصد)	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰

جدول ۳. پروتکل تمرین مقاومتی

متغیر هفته	تعداد جلسات	تعداد ست	تکرار در هر ست	استراحت بین هر ست (دقیقه)	استراحت بین تکرار (دقیقه)	بار (درصد وزن بدن)
هفته اول	۵	۳	۵	۲	۱	۵۰
هفته دوم	۵	۳	۵	۲	۱	۶۰
هفته سوم	۵	۳	۵	۲	۱	۷۰
هفته چهارم	۵	۳	۵	۲	۱	۸۰
هفته پنجم	۵	۳	۵	۲	۱	۹۰
هفته ششم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۰۰
هفته هفتم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۱۰
هفته هشتم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۲۰

داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود ولی مونوسیت از حالت یخ‌زدگی خارج نشد. به میزان کافی بافر *RLT* اضافه شد. *Lysate* را مستقیماً به ستون *QIAs shredder* که در تیوپ قرار داشت، منتقل و به مدت ۲ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ *prm* سانتریفیوژ شد. برای سنتز *cDNA* ۲۰۰ نانو گرم *mRNA* با استفاده از پرایمر اولیگو (*dT*) و کیت (*Fermentas GmbH, St. Leon-Rot Real-Time-PCR*) ساخت کشور آلمان مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی بیان ژن‌ها به وسیله تکنیک *Real-Time-PCR* سنجش و پس از کمی‌سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{\Delta\Delta CT}$ استفاده شد. همچنین از پس از نرمال بودن توزیع داده‌ها، به منظور نشان دادن اختلاف معناداری مقادیر ژن‌های مورد مطالعه در این پژوهش، از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی

استخراج کل *DNA* با استفاده از ترازبول، خلوص *RNA* با دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شد. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از تمامی آزمودنی‌ها در حالت ۱۲ ناشتا به میزان ۱۰ سی‌سی نمونه‌گیری خونی از بطن چپ قلب بعد بیهوشی و تشریح موش‌ها انجام شد. نمونه‌های خونی و جداسازی مربوط به بیان ژن در لوله‌های آزمایشی با ماده ضد انعقاد *EDTA* جمع‌آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شد. جداسازی مونوسیت‌ها با استفاده از فایکول در این مرحله انجام گردید. تخلیص *mRNA* مونوسیت‌ها: مونوسیت‌ها را در نیتروژن مایع قرار داده و بصورت کامل توسط *mortal & pestle* خرد گردید و سپس برای بدست آوردن *mRNA* در بافر *RLT* هموژنیزه شد و سپس همراه با نیتروژن مایع، در تیوپ میکروسانتریفیوژ *RNase free*، ۲ میلی لیتر ریخته و اجازه

می‌شود ($P \leq 0/05$). بر همین اساس جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که (جدول شماره پنج) گزارش شده است. نتایج آزمون آماری تعقیبی توکی نشان داد که بین دو روش تمرینی استقامتی ($P = 0/001$) و مقاومتی با گروه کنترل ($P = 0/001$) در هر دوش ژن *Yodal* و *Piezo1* تفاوت معنی‌داری وجود داشت اما بین دو گروه تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/387, P = 0/055$).

و در صورت وجود تفاوت‌های بین گروهی و مشخص کردن تفاوت بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معنی‌داری $P \geq 0/05$ انجام گرفت.

نتایج

نتایج تحلیل واریانس آنوای یک طرفه (جدول شماره چهار) نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن *Piezo1* و *Yodal* در رت‌های ویستار نرچاق

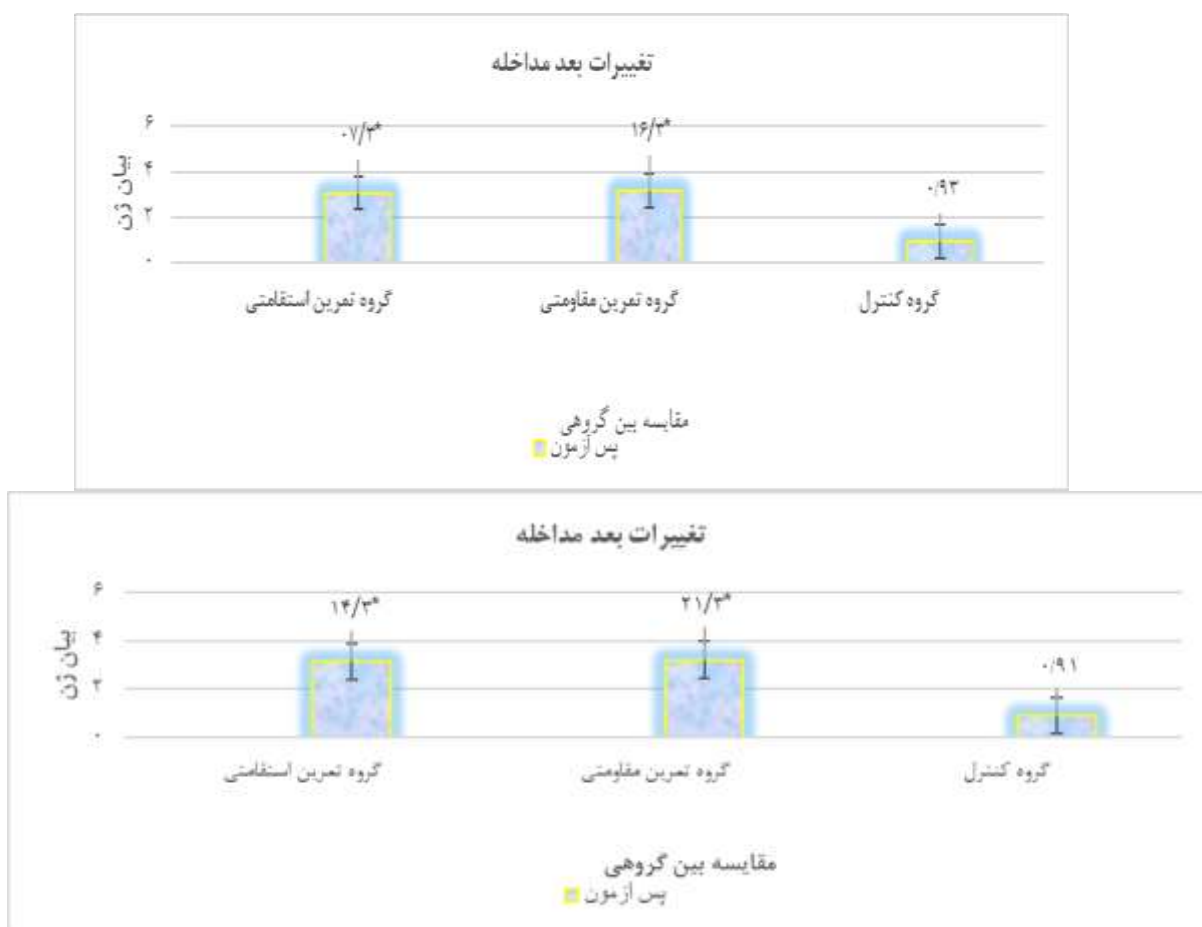
جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بیان ژن‌های *Yodal* و *Piezo1*

ژن	جمع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربع	F	معنی‌داری
Pi ezo1	۲۹/۵۸۹	۲	۱۴/۷۹۵	۲۷۸۹/۹	* ۰/۰۰۱
	۰/۱۲۲	۲۳	۰/۰۰۵		
	۲۹/۷۱۱	۲۵			
Yo dal	۳۱/۶۳۳	۲	۱۵/۸۱۷	۱۸۶۵/۸	* ۰/۰۰۱
	۰/۱۹۵	۲۳	۰/۰۰۸		
	۳۱/۸۲۸	۲۵			

* سطح معنی‌داری = $P \leq 0/005$

جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی بیان ژن‌های *Yodal* و *Piezo1*

بیان ژن	گروه‌ها	اختلاف میانگین	معنی‌داری
Piezo1	گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی	۰/۰۵۵
	گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل	* ۰/۰۰۱
	گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل	* ۰/۰۰۱
Yoda ژن	گروه‌ها	اختلاف میانگین	معنی‌داری
	گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی	۰/۳۸۷
	گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل	* ۰/۰۰۱
	گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل	* ۰/۰۰۱



بحث و نتیجه گیری

پس بررسی‌های انجام شده و تجزیه و تحلیل داده‌های برگرفته شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Piezo1 در رت‌های نروستار چاق شد ($P=0/001$). در حالی که نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/055$). نتایج این پژوهش با نتایج فخر فاطمی و همکاران (۲۱)، چانگو همکاران (۲۸)، بیچ و همکاران (۲۲)، رود و همکاران (۲۳)، سیدا و همکاران (۲۴) همسو بود اما نتایج ناهمسویی تاکنون بافت نشد.

در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به بررسی کانال‌های فشاری-یونی مانند کانال‌های Piezo1 پرداخته‌اند (۸-۱۰). این کانال‌ها به برخی یون‌ها حساس هستند در پاسخ به تحریکات مکانیکی باز می‌شوند و شروع آبخاری از سیگنال‌ها در داخل

سلول را شروع می‌کنند. باز شدن Piezo1 با کاهش فرآیندهای التهابی همراه است و برخی نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که Piezo1 نقش حیاتی در کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن دارد (۱۱). شواهد بسیاری نشان می‌دهد Piezo1 با مهار فعالیت فاکتور نکروز هسته‌ای کاپا، مهار افزایش بیان مولکول‌های چسبنده مانند مولکول‌های چسبنده عروقی و داخل سلولی می‌شود. فعال شدن Piezo1 منجر به کاهش فاکتورهای پروتئین واکنشی C، آمیلوئید سرمی A، فیبرونوژن، TNF α ، IL-6 و IL-1b می‌شود که این تغییرات در بروز بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت و اختلالات ناشی از چاقی تاثیرگذار است (۱۷). مجموع این تغییرات در افراد چاق متعاقب افزایش Piezo1 سبب کاهش عوارض ناشی از چاقی می‌شود. با اینکه این فاکتور تاثیرات فراوانی بر سلامتی دارد اما تحقیقات انجام شده بیشتر به صورت بالینی بوده است و

تاکنون بر روی این فاکتور متعاقب تمرینات ورزشی مختلف انجام نشده است و این پژوهش اولین پژوهشی است که به موضوع پرداخته است.

Yoda1 یک ترکیب شیمیایی است که اولین آگونیستی است که برای کانال یونی حساس مکانیکی Piezo1 ساخته شده است. این پروتئین در تنظیم فشار خون و حجم گلوبول‌های قرمز نقش دارد و Yoda1 در تحقیقات علمی متببط با بیماری‌ها و اختلالات ناشی از چاقی در این زمینه‌ها استفاده می‌شود. Yoda1 یک فعال کننده‌ی انتخابی کانال Piezo1 حساس به مکانیسم موش و انسان است. در سلول‌های HEK، Yoda1 فاز غیرفعال‌سازی جریان‌های گذرا را کند می‌کند، Piezo1 را نسبت به فعال‌سازی با فشار حساس می‌کند و تا حدی کانال‌ها را در غیاب فشار خارجی فعال می‌کند. Yoda1 یک کانال حساس به مکانیکی که واسطه هجوم Ca^{2+} در فعال‌سازی مکانیکی است و با نقشی در توسعه عروق خونی مرتبط است (۹). یکی از مکانیزم‌های احتمالی افزایش فعالیت Yoda1، گسترش کلسیم خارج سلولی می‌باشد. در تایید این موضوع، ایشیزاوا و همکاران (۳۰) و بیچ و همکاران (۲۲)، گزارش کردند که افزایش کلسیم خارج سلولی موجب افزایش فعالیت Yoda1 و متعاقب آن Piezo1 می‌شود. از پیشنهادات برگرفته از این پژوهش با توجه وجود برخی محدودیت‌ها، بررسی داخل و خارج سلولی مسیرهای فعال کننده‌ی Yoda1 متعاقب تمرینات ورزشی می‌باشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این پژوهش، تمرینات استقامتی و مقاومتی با تاثیربرفاکتورهای بر برخی ژن‌های تاثیرگذار بر تغییرات داخل سلولی و تحریک برخی مسیرهای پیام‌رسانی در کاهش عوارض ناشی از چاقی تاثیرگذار است. درحالی که تفاوتی بین انواع تمرینات ارائه شده در این پژوهش وجود نداشت اما پیشنهاد می‌شود از این تمرینات در جهت کاهش عوارض ناشی از چاقی مانند دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی استفاده شود.

تحقیقات ورزشی کمی روی این فاکتور انجام شده است و این پژوهش یکی از محدود تحقیقات انجام گرفته بر روی این فاکتور متعاقب فعالیت‌های ورزشی می‌باشد. از محدود تحقیقات انجام شده بر روی این فاکتور، فخرفاطمی و همکاران، گزارش کردند که افزایش تنش برشی و آزاد سازی برخی متابولیت‌های درون و برون سلولی مانند کلسیم سبب افزایش فعالیت و بیان ژن Piezo1 متعاقب تمرینات تناوبی شدید در رت‌های نروستار شد (۲۱). همچنین، بیچ و همکاران، گزارش کردند که فعالیت ورزشی با ایجاد تنش برشی، سبب افزایش فعالیت Piezo1 بواسطه‌ی افزایش نیتریک اکساید می‌شود. این پژوهش نشان داد که افزایش فعالیت Piezo1 توسط فعالیت ورزشی توسط فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ از مسیر کانال‌های ارتباطی انجام می‌گیرد، اما مکانیزم دقیق آن هنوز مشخص نیست (۲۲). لیو و همکاران (۲۹)، نیز گزارش کردند که افزایش Yoda1 سبب افزایش فعالیت Piezo1 می‌شود. نتایج این پژوهش نیز مشاهده کرد که تمرینات استقامتی و مقاومتی منجر به افزایش بیان ژن Yoda1 شد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر؛ عدم بررسی برخی فاکتورهای تاثیرگذار بر بیان ژن Piezo1 بود که پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده به بررسی این عوامل پرداخته شود.

همچنین، پس از بررسی‌های انجام شده و تجزیه و تحلیل داده‌های برگرفته شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Yoda1 در رت‌های نروستار چاق شد ($P=0/001$). در حالی که نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/387$). با بررسی تحقیقات انجام گرفته بر روی این فاکتور، پژوهش‌های محدودی بر روی این پژوهش پرداخته‌اند اما با بررسی تحقیقات همسو و مسیرهای داخل و خارج سلولی و بیوشیمیایی مرتبط با این فاکتور می‌توان مکانیزم‌های احتمالی افزایش Yoda1 متعاقب تمرینات ورزشی را شناسایی کرد. البته نتایج این پژوهش با نتایج ایشیزاوا و همکاران (۳۰)، ژانگ و همکاران (۳۱)، بیچ و همکاران (۲۲) همسو بود اما پژوهش‌های زیادی

تشکر و قدردانی

از تمامی اساتید و مسئولین دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد و کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد

References

1. Aloo S-O, Ofosu FK, Kim N-H, Kilonzi SM, Oh D-H. Insights on Dietary Polyphenols as Agents against Metabolic Disorders: Obesity as a Target Disease. *Antioxidants*. 2023;12(2):416.
2. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Castillo-García A, Lieberman DE, Santos-Lozano A, Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nature reviews cardiology*. 2023:1-20.
3. Cojocar K-A, Luchian I, Goriuc A, Antoci L-M, Ciobanu C-G, Popescu R, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and therapeutic strategies in diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *Antioxidants*. 2023;12(3):658.
4. Alemán JO, Almandoz JP, Frias JP, Galindo RJ. Obesity among Latinx people in the United States: A review. *Obesity*. 2023;31(2):329-37.
5. Huo X, Sun D, Chen W, Han H, Abdalkader M, Puetz V, et al., editors. *Endovascular Treatment for Acute Large Vessel Occlusion Due to Underlying Intracranial Atherosclerotic Disease*. Seminars in Neurology; 2023: Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY....
6. Stone WL, Basit H, Burns B. *Pathology, inflammation*. 2018.
7. Tavakoli J, Diwan AD, Tipper JL. Advanced strategies for the regeneration of lumbar disc annulus fibrosus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(14):4889.
8. Schröder A, Neher K, Krenmayr B, Paddenberg E, Spanier G, Proff P, et al. Impact of PIEZO1-channel on inflammation and osteoclastogenesis mediated via periodontal ligament fibroblasts during mechanical loading. *European Journal of Oral Sciences*. 2023;131(1):e12913.
9. Yang Q, Li X, Xing Y, Chen Y. Piezo1, a novel therapeutic target to treat pulmonary arterial hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:88.
10. Hong R, Yang D, Jing Y, Chen S, Tian H, Yang Y. PIEZO1-Related Physiological and Pathological Processes in CNS: Focus on the Gliomas. *Cancers*. 2023;15(3):883.
11. Tang H, Zeng R, He E, Zhang I, Ding C, Zhang A. Piezo-Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1 (Piezo1): A Promising Therapeutic Target and Its Modulators: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;65(9):6441-53.

12. Liao J, Lu W, Chen Y, Duan X, Zhang C, Luo X, et al. Upregulation of Piezo1 (Piezo type mechanosensitive ion channel component 1) enhances the intracellular free calcium in pulmonary arterial smooth muscle cells from idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. *Hypertension*. 2021;77(6):1974-89.
13. Zhao Q, Zhou H, Chi S, Wang Y, Wang J, Geng J, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. *Nature*. 2018;554(7693):487-92.
14. Liu H, Hu J, Zheng Q, Feng X, Zhan F, Wang X, et al. Piezo1 channels as force sensors in mechanical force-related chronic inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:816149.
15. Penasso H, Petersen F, Peternell G. Vascular and Neural Response to Focal Vibration, Sensory Feedback, and Piezo Ion Channel Signaling. *Journal of Vascular Diseases*. 2023;2(1):42-90.
16. Kavalali ET. Neuronal Ca²⁺ signalling at rest and during spontaneous neurotransmission. *The Journal of physiology*. 2020;598(9):1649-54.
17. Cheng H, Zhong W, Wang L, Zhang Q, Ma X, Wang Y, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;158:114198.
18. Wang S, Cao S, Arhatte M, Li D, Shi Y, Kurz S, et al. Adipocyte Piezo1 mediates obesogenic adipogenesis through the FGF1/FGFR1 signaling pathway in mice. *Nature communications*. 2020;11(1):2303.
19. Greenhill C. Plasticity of fat cells. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(9):504.-
20. Bosutti A, Giniatullin A, Odnoshivkina Y, Giudice L, Malm T, Sciancalepore M, et al. "Time window" effect of Yoda1-evoked Piezo1 channel activity during mouse skeletal muscle differentiation. *Acta Physiologica*. 2021;233(4):e13702.
21. Fakhr Fatemi H, Rezaeian N, Karimi M. Effect of High Intensity Interval Training on Adipose Tissue Levels of Piezo1 and Insulin Resistance Index in Diabetic Rats. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)*. 2023.
22. Beech DJ. Endothelial Piezo1 channels as sensors of exercise. *The Journal of Physiology*. 2018;596(6):979-84.
23. Rode B, Shi J, Endesh N, Drinkhill MJ, Webster PJ, Lotteau SJ, et al. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance. *Nature communications*. 2017;8(1):350.
24. Syeda R, Xu J, Dubin AE, Coste B, Mathur J, Huynh T, et al. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *Elife*. 2015;4:e07369.

25. David L, Martinez L, Xi Q, Kooshesh KA, Zhang Y, Shah JV, et al. Piezo mechanosensory channels regulate centrosome integrity and mitotic entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2023;120(1):e2213846120.
26. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2007;21(3):751-6.
27. Akbari M, Rashid Lamir A, Bijeh N, Hosseini Kakhk A. The Effect of Eight-Week Endurance, Resistance and High-Intensity Interval Training on SREBP-1 and 12.13-diHome Gene Expression in Male Obese Vistar Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(1):89-104.
28. Chang X, Xu S, Zhang H. Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1029475.
29. Liu S, Pan X, Cheng W, Deng B, He Y, Zhang L, et al. Tubeimoside I antagonizes Yoda1-evoked Piezo1 channel activation. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:768.
30. Ishizawa R, Hotta N, Kim HK, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchell JH, et al. Yoda1-induced Piezo1 Channel Activity In Group Iv Muscle Afferents Of Type 2 Diabetic Rats: 1591. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2022;54(9S):379.
31. Zhang Y, Su S-a, Li W, Ma Y, Shen J, Wang Y, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes cardiac hypertrophy by impairing calcium homeostasis to activate calpain/calcineurin signaling. *Hypertension*. 2021;78(3):647-60.

*Original Article***Comparison of two models of aerobic and resistance exercises on the expression of Piezo1 and Yoda1 genes in obese male Wistar rat**

Received: 25/06/2023 - Accepted: 11/11/2023

Fariba Derakhshandehfar¹Jamshid Banaei Borojeni*²Saeed Keshavarz³Elham Eftekhari⁴

¹ PhD candidate, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

² Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran (Corresponding Author)

³ Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

⁴ Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Email: jamshid.banaei@gmail.com

Abstract

Introduction: Some diseases that are caused by continuous mechanical pressure and inflammation, which include cardiovascular diseases, osteoarthritis, insulin resistance, and disorders caused by obesity. The aim of the present study was to compare two models of endurance and resistance training on the expression of Piezo1 and Yoda1 genes in non-starved rats

Methods: The method of experimental research was pre-test, post-test and experimental and control groups. In the present study, 24 obese Wistar rats, eight weeks old and weighing 356.61 ± 34.00 grams, were randomly divided into three groups; Endurance (8 heads), resistance (8 heads) and control (8 heads). The mice of the experimental groups performed five sessions of endurance training with an intensity of 70-80% of the maximum speed and resistance with an intensity of 50-120% of the body weight for eight weeks and to measure the expression of genes by Real Time-PCR method Used. The statistical method of one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test was used to determine the difference between groups at a significant level of $P \leq 0.05$.

Findings: The results of the present study showed that endurance and resistance exercises caused a significant increase in the expression of the Piezo1 gene ($P=0.001$) and a significant increase in Yoda1 ($P=0.001$) compared to the control group, but no difference was observed between the experimental groups ($P=0.055$), ($P=0.387$).

Conclusion: Based on the results of this research, endurance and resistance exercises have a great impact on increasing the health of obese people by making changes in the expression levels of genes.

Keywords: Endurance Training, Resistance Training; Piezo1, Yoda1, Obesity