Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 6
Pages: 566-573
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.566
Original Article

The effect of resistance training on Rheb and mTOR proteins of Extensor digitorum longus muscle in elderly rats

Reza Khajouei Nezhad [1], **Saeedeh Shadmehri** [1*]

[1] Department of Physical Education and Sport Science, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[*]**Corresponding author: Saeedeh Shadmehri**, Department of Physical Education and Sport Science Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Email: saeedehsh61@gmail.com

Received: 5 September 2023 **Revised:** 2 February 2025 **Accepted:** 2 February 2025

Abstract

Background and Aim: Aging is characterized by gradual decrease in volume and mass of muscle skeletal, resulting in impaired physical and physiological function. Exercise is the most effective way to the improvement of muscle function and is one of the stimulants of changing homeostasis in skeletal muscle. The aim of this study was to evaluate the effect of resistance training on Rheb and mTOR proteins of Extensor digitorum longus muscle in elderly rats.

Methods: In this experimental study, 16 elderly male Sprague Dawley rats (20 months old and mean weight 300-450 gr) were placed in two groups: control (n=8 rats) and resistance training (n=8 rats). Resistance training consisted of 8 weeks and 3 weekly sessions of climbing a one-meter vertical ladder with 26 steps and two cm of space between each step with slope 85 degrees. Each session included three shifts with five repetitions, with one minute rest between each repetition and two minutes rest between each set. In the first week, the amount of weights attached to the rats was 50 percent of their body weight, which gradually increased by 10 percent each week and reached 100 percent of their body weight in the eighth week. The rats were anesthetized 48 hours after the last training session. The content of Rheb and mTOR proteins in the extensor digitorum longus muscle was measured by Western blotting.

Results: The results showed that eight weeks of resistance training caused significant increase in the mean proteins content of Rheb (P=0.001) and mTOR (P=0.013) in the EDL muscle of elderly rats compared to the control group (1.00).

Conclusion: According to the results of the present study, resistance training may help improve the factors involved in the synthesis of protein in skeletal muscle during aging.

Keywords: Aging, Resistance training, Skeletal muscle, Rats

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۴۰۳
صفحات: ۵۷۳-۵۶۶
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.566
اصیل پژوهشی

تاثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های Rheb و mTOR در عضله بازکننده دراز انگشتان موش‌های صحرایی سالمند

رضا خواجوئی نژاد [۱]، سعیده شادمهری [۱*]

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

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۱۴ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: افزایش سن با کاهش تدریجی حجم و توده عضلانی اسکلتی همراه است که به دنبال آن، اختلالاتی در عملکرد فیزیکی و فیزیولوژیکی ایجاد می‌شود. تمرین ورزشی یکی از مؤثرترین روش‌ها برای بهبود عملکرد عضلانی محسوب می‌شود و به‌عنوان یکی از محرک‌های تغییر هموستاز در عضله اسکلتی شناخته شده است. هدف این پژوهش، تعیین تأثیر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های Rheb و mTOR در عضله بازکننده دراز انگشتان (EDL) موش‌های صحرایی سالمند بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ‌داولی سالمند (۲۰ ماه سن و میانگین وزن ۳۰۰-۴۵۰ گرم) در دو گروه کنترل (۸ سر موش) و تمرین مقاومتی (۸ سر موش) قرار گرفتند. تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه صعود از یک نردبان عمودی یک متری با ۲۶ پله و دو سانتی متر فضای بین هر پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل ۳ ست با ۵ تکرار که در فاصله هر تکرار یک دقیقه استراحت و در فاصله بین هر ست ۲ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته‌شده به موش‌های صحرایی ۵۰ درصد وزن بدن آنها می‌باشد که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۰۰ درصد وزن بدن آنها در هفته هشتم رسید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی بی‌هوش شدند و محتوای پروتئین‌های Rheb و mTOR در عضله بازکننده دراز انگشتان به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی، میانگین محتوای پروتئین‌های Rheb (P=۰/۰۰۱) و mTOR (P=۰/۰۱۳) در عضله EDL موش‌های صحرایی سالمند به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تمرین مقاومتی احتمالاً می‌تواند به بهبود عوامل درگیر در مسیر سنتز پروتئین در عضله اسکلتی طی دوران سالمندی کمک کند.

کلیدواژه‌ها: سالمندی، تمرین مقاومتی، عضله اسکلتی، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: **سعیده شادمهری** پست الکترونیک: saeedehsh61@gmail.com
آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مقدمه

بهبود مراقبت‌های بهداشتی و تغذیه منجر به افزایش طول عمر و در نتیجه رشد سریع جمعیت سالمندان شده است. در پی این افزایش، شیوع بیماری‌های مزمن نیز روند صعودی داشته است [۱]. سارکوپنی وابسته به سن، یکی از بیماری‌های شایع در سالمندان و پیش‌بینی‌کننده اصلی ناتوانی محسوب می‌شود [۲]. این بیماری با کاهش تدریجی حجم و توده عضلانی اسکلتی همراه بوده و منجر به اختلال در عملکرد فیزیکی و فیزیولوژیکی می‌شود که با افزایش سن تشدید می‌گردد [۳]. علاوه بر این، سارکوپنی تحت تأثیر عوامل محیطی مانند کاهش فعالیت بدنی، مصرف ناکافی پروتئین و اختلالات سیستم هورمونی رخ می‌دهد [۴].

مطالعات نشان داده‌اند که محرک‌های مختلف، ازجمله مواد مغذی، عوامل رشد و بار مکانیکی، می‌توانند سنتز پروتئین در عضلات اسکلتی را تنظیم کنند. این تنظیم عمدتاً در مرحله آغاز ترجمه صورت می‌گیرد [۵،۶]. همچنین، این فرآیند به‌طور عمده تحت کنترل یک پروتئین کینازی به نام "پروتئین هدف راپامایسین پستانداران (mTOR) " (mammalian target of rapamycin) انجام می‌شود [۶].

mTOR یک کمپلکس پروتئینی است که به عنوان یک حسگر اصلی عوامل رشد، مواد مغذی و انرژی عمل می کند و سنتز پروتئین را کنترل می کند [۷،۸]. عملکرد سیگنالینگ mTOR توسط Rheb-GTP کنترل می‌کند. Rheb (Ras's homologue enriched in brain) یک فاکتور تنظیم کننده بالادست مسیر سیگنالینگ mTOR و یکی از اعضای خانواده بزرگ Ras است که به‌طور گسترده در بافت‌های مختلف از جمله عضلات اسکلتی بیان می‌شود [۹]. Rheb می‌تواند مستقیماً به دامنه mTOR کیناز متصل شود و مسیر mTOR را فعال کند [۱۰]. بیان بالای Rheb رشد سلولی را تحریک می‌کند، در حالی که توقف بیان Rheb سنتز پروتئین و رشد سلولی را مهار می‌کند [۱۱].

فعالیت ورزشی مؤثرترین راهکار برای بهبود عملکرد عضلانی محسوب می‌شود و یکی از محرک‌های کلیدی در تغییر هموستاز عضله اسکلتی است. این تغییرات در طول زمان با افزایش تعداد و عملکرد پروتئین‌های عضلانی نمایان می‌شود [۱۲،۱۳]. نتایج پژوهش‌های Phillips و همکاران نشان داده است که تمرین مقاومتی منجر به افزایش سنتز و تجزیه پروتئین می‌شود. به‌گونه‌ای که درحالی‌که تجزیه پروتئین ۳۰ درصد افزایش می‌یابد، میزان سنتز آن بیش از ۳۰۰ درصد رشد می‌کند [۱۴]. مسیر mTOR نقش محوری در سنتز پروتئین دارد و تمرینات ورزشی احتمالاً از طریق فعال‌سازی این مسیر، تغییرات عضلانی را القا می‌کنند. بااین‌حال، مطالعات مختلف نتایج متناقضی در این زمینه ارائه داده‌اند. برای مثال، Goodman و همکاران گزارش کرده‌اند که فعالیت مسیر mTOR در پاسخ به تمرین مقاومتی افزایش یافته و منجر به تولید ریبوزوم در عضلات موش‌های ترانس‌ژنیک می‌شود [۱۵]. در مقابل، یافته‌های Haraguchi و همکاران نشان داده است که بیان ژن mTOR پس از تمرینات مقاومتی افزایش نمی‌یابد [۱۶].

با توجه به رشد سریع جمعیت سالمندان، سارکوپنی ناشی از افزایش سن بار سنگینی بر سیستم‌های اقتصادی و اجتماعی تحمیل می‌کند. از دست دادن توده و عملکرد عضلات اسکلتی، یک چالش مهم در حوزه سلامت عمومی محسوب می‌شود. ازاین‌رو، حفظ و افزایش توده عضلانی و همچنین پیشگیری از کاهش آن در سنین بالا، امری ضروری است. در حال حاضر، هیچ استاندارد یا دستورالعمل مشخصی برای درمان آتروفی عضلانی ناشی از سالمندی وجود ندارد و مداخلات دارویی نیز به‌طور کامل قادر به مهار این روند نیستند [۱۷]. ازاین‌رو، شفاف‌سازی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی این بیماری و شناسایی اهداف مداخله‌ای بالقوه برای توسعه برنامه‌های درمانی، از اهمیت بسزایی برخوردار است. باوجود پژوهش‌های گسترده در زمینه سالمندی، تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان ژن‌های مرتبط با سنتز پروتئین در جمعیت سالمند کمتر مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این، شواهد پژوهشی حاکی از تناقض در نتایج مربوط به پاسخ بیان ژن‌های درگیر در فرآیند سنتز پروتئین، به‌ویژه مسیر mTOR، نسبت به فعالیت ورزشی است. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر تمرین مقاومتی بر محتوای پروتئین‌های Rheb و mTORدر عضله EDL موش‌های صحرایی سالمند طراحی شده است.

روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی است. در این مطالعه، ۱۶ سر موش صحرایی نر سالمند از نژاد اسپراگ–داولی، با سن ۲۰ ماه و دامنه وزنی ۳۰۰ تا ۴۵۰ گرم، از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند. به‌منظور سازگاری، این حیوانات به مدت یک هفته در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی نگهداری شدند. سپس، موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۸ سر) و تمرین مقاومتی (۸ سر) تقسیم‌بندی شدند.

موش‌ها در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز، در قفس‌های پلی‌کربناتی (هر قفس شامل ۳ سر موش) و در شرایط محیطی کنترل‌شده نگهداری شدند. شرایط محیطی شامل دمای ۱±۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۵۵ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲/۱۲ ساعته بود. حیوانات دسترسی آزاد به غذای استاندارد ویژه حیوانات آزمایشگاهی داشتند که از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شده بود. همچنین، آب آشامیدنی موردنیاز آن‌ها به‌صورت آزاد در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری مخصوص حیوانات آزمایشگاهی تأمین شد.

در این پژوهش، اصول اخلاقی مرتبط با نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی، از جمله تأمین آب و غذا و فراهم‌سازی

شرایط مناسب نگهداری، رعایت شد. تمامی آزمایش‌ها بر اساس دستورالعمل‌های اعلام‌شده در بیانیه هلسینکی اجرا شدند.

پروتکل تمرین مقاومتی

تمرین مقاومتی شامل یک برنامه ۸ هفته‌ای بود که هر هفته ۳ جلسه تمرین برگزار می‌شد. این تمرین شامل صعود از یک نردبان عمودی به ارتفاع یک متر، با ۲۶ پله و فاصله دو سانتی‌متری بین هر پله، در شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه تمرینی شامل سه ست پنج‌تایی بود که در بین هر تکرار، یک دقیقه استراحت و بین هر ست، دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. در هفته اول، وزنه متصل به بدن موش‌ها معادل ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به‌تدریج، هر هفته ۱۰ درصد افزایش یافت و در هفته هشتم به ۱۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها رسید. برای گرم کردن و سرد کردن، موش‌ها پیش از شروع و پس از اتمام هر جلسه، دو بار بدون وزنه از نردبان صعود می‌کردند. جزئیات برنامه تمرینی مقاومتی در جدول ۱ ارائه شده است [۱۸،۱۹].

جدول ۱. پروتکل برنامه تمرینی مقاومتی به مدت ۸ هفته

	جلسات در هفته	تکرار هر نوبت	استراحت بین تکرار (دقیقه)	تعداد نوبت	استراحت بین نوبت (دقیقه)	بار (درصدی وزن بدن)
هفته اول	۳	۵	۱	۳	۲	۳۰
هفته دوم	۳	۵	۱	۳	۲	۴۰
هفته سوم	۳	۶	۱	۳	۲	۵۰
هفته چهارم	۳	۶	۱	۳	۲	۶۰
هفته پنجم	۳	۷	۱	۳	۲	۷۰
هفته ششم	۳	۷	۱	۳	۲	۸۰
هفته هفتم	۳	۸	۱	۳	۲	۹۰
هفته هشتم	۳	۸	۱	۳	۲	۱۰۰

بافت برداری عضله و اندازه گیری متغییرهای تحقیق

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی با رعایت اصول اخلاقی و از طریق تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰-۳۰mg/kg) و زایلازین (۵-۳ mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس، بافت عضلانی از بدن حیوانات استخراج و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد. این نمونه‌ها بلافاصله با استفاده از مایع نیتروژن منجمد و تا زمان انجام سنجش‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

متغیرهای پژوهش با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شدند. ابتدا، پروتئین‌ها از طریق الکتروفورز در ژل آکریلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) جداسازی شدند. پس از تفکیک، باندهای پروتئینی به غشای PVDF منتقل شده و با روش کمی لومینسانس و استفاده از فیلم رادیوگرافی آشکارسازی شدند. دانسیته باندها با نرم‌افزار ImageJ اندازه‌گیری شد که حساسیت این روش در حد پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود.

برای استخراج پروتئین‌ها، از بافر RIPA حاوی ۰،۰۵ میلی‌مولار تریس(pH=8) ، ۱۵۰ میلی‌مولار کلرید سدیم، ۰،۰۱ درصدEGTA ، ۱ درصد SDS و ۰،۱ درصد مهارکننده پروتئاز (ROCHE)استفاده شد. در این مرحله، دستگاه مینی‌الکتروفورز عمودی) ساخت (BioRad, USA همراه با منبع تغذیه BioRadبه کار گرفته شد.

لایه‌های مرتب‌شده به ترتیب ذکرشده در میان صفحات شبکه قرار گرفته و با یک نورد پلاستیکی حباب‌گیری شدند. سپس، در تانک الکتروترانسفر قرار داده شده و پس از پر کردن تانک با بافر مخصوص، غشای PVDF و ژل پلی‌آکریل‌آمید به گونه‌ای چیده شدند که غشا در سمت آند و ژل در سمت کاتد قرار گیرد. انتقال پروتئین‌ها با اعمال جریان الکتریکی ثابت (۹۰ ولت) به مدت تقریباً دو ساعت برای ژل‌های با ضخامت ۱ میلی‌متر انجام شد.

پس از اتمام فرآیند انتقال، غشا از ژل جدا شده و به مدت ۱۰ دقیقه در رنگ پانسو S قرار گرفت. سپس، غشا برای حذف رنگ اضافی در آب مقطر شستشو داده شد. جهت مسدودسازی جایگاه‌های غیر اشغال‌شده، غشا به مدت دو ساعت در محلول BSA-PBS-T (۸۰ میلی لیتر PBS +۲۰ میلی لیتر٪BSA۵ +۰/۱ میلی لیتر توین ۲۰) انکوبه شد.

پس از مسدودسازی، غشا به مدت یک شب در محلول حاوی آنتی‌بادی اولیه anti-Rheb) و (anti-mTOR رقیق‌شده در BSA-PBS-Tقرار گرفت. سپس، غشا ۴ مرتبه (هر بار به مدت ۵ دقیقه) با محلول PBS-T شستشو داده شد و به مدت یک ساعت در محلول حاوی آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با HRP انکوبه گردید. پس از شستشوی مجدد، غشا به مدت ۳۰ ثانیه در محلول سوبسترای) ECL طبق دستورالعمل کیت (BioRad, USA قرار داده شد و پس از پوشانده شدن با ورقه نایلونی نازک، فیلم رادیوگرافی در معرض نور لومینسانس ساطع‌شده از غشا قرار گرفت.

چگالی باندهای پروتئینی با استفاده از نسخه ۱،۶۲ نرم‌افزار دانسیتومتری ImageJ محاسبه شد. در نهایت، نرمال‌سازی داده‌ها

با-β اکتین انجام شده و برای نمایش نتایج از نمودار بارپلات استفاده گردید [۲۰].

محاسبات آماری

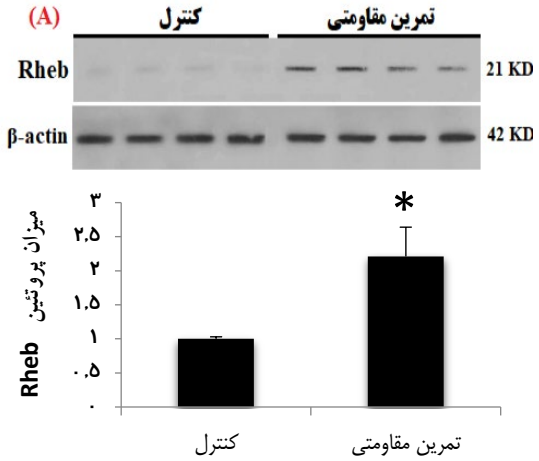
برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو–ویلک استفاده شد. در صورت تأیید نرمال بودن توزیع، جهت مقایسه میان گروه‌ها از آزمون تی مستقل استفاده گردید. سطح معناداری آماری در تمامی موارد برابر با $P\leq0.05$ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نسخه ۲۳ نرم‌افزار SPSS انجام گرفت.

نتایج

وزن موش های صحرایی در پیش آزمون و پس آزمون گروه‌ها در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون t–مستقل نشان داد که میانگین محتوای پروتئین Rheb در گروه تمرین مقاومتی ۲/۲۱ و میانگین پروتئین Rheb در گروه کنترل ۱/۰۰ می‌باشد. بر اساس مقدار t به دست آمده (۶/۸۱) هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار در محتوای پروتئین Rheb در بافت عضله EDL در موش‌های صحرایی سالمند شد (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۱).

جدول ۲. سطوح وزن موش‌های صحرایی در پیش آزمون و پس آزمون گروه‌ها

متغیر	وزن (گرم)	
گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون
کنترل	۴۰۰/۱ ± ۷/۳۴	۴۰۸/۶ ± ۶/۱۵
تمرین	۴۰۸/۴ ± ۵/۰۱	۴۰۰/۵ ± ۲/۸۰

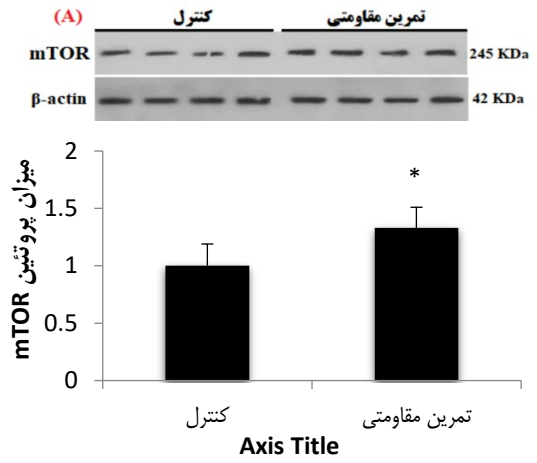


نمودار ۱. مقایسه محتوای پروتئین Rheb در گروه‌های مورد مطالعه

* تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل (P≤۰/۰۵).

(هر گروه ۸ سر موش)؛ .(A) تصاویر وسترن بلات محتوی پروتئین Rheb و پروتئین بتا-اکتین (β-actin) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت عضله اسکلتیEDL؛ (B). نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان دهنده‌ی مقادیر کمی‌شده باندهای پروتئین Rheb در مقابل بتا-اکتین (کنترل داخلی)

همچنین نتایج آزمون t–مستقل نشان داد که میانگین محتوای پروتئین mTOR در گروه تمرین مقاومتی ۱/۳۳ و میانگین پروتئین mTOR در گروه کنترل ۱/۰۰ می‌باشد. بر اساس مقدار t به دست آمده (۳/۰۰) تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار در محتوای پروتئین mTOR در عضله EDL در موش‌های صحرایی سالمند شد (P=۰/۰۱۳) (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقایسه محتوای پروتئین mTOR در گروه‌های مورد مطالعه (هر گروه ۸ سر موش)

* تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل (P≤۰/۰۵).

(A)تصاویر وسترن بلات محتوی پروتئین mTOR و پروتئین بتا-اکتین (β-actin) به عنوان کنترل داخلی (لودینگ کنترل) در بافت عضله اسکلتی EDL؛ (B). نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان دهنده‌ی مقادیر کمی‌شده باندهای پروتئین mTOR در مقابل بتا-اکتین (کنترل داخلی)

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنادار در محتوای پروتئین‌های Rhebو mTORدر عضله EDLموش‌های صحرایی سالمند شد. این نتایج با برخی مطالعات پیشین همخوانی دارد [۱۵،۲۱،۲۲]. به‌عنوان‌مثال، نتایج پژوهش Abou و همکاران نشان داد که ۶۰ دقیقه تمرین با شدت ۷۰٪ از حداکثر اکسیژن مصرفی بر روی تردمیل با شیب ۱٪ منجر به تجزیه TSC2-Rheb در عضله پهن جانبی و افزایش mTOR و Rheb پس از ورزش شد [۲۳]. علاوه بر این، Jacobs و همکاران گزارش کردند که تمرین برون‌گرا می‌تواند محلی‌سازی لیزوزومی mTOR را در عضله قدامی درشت‌نی تحریک کند. در مدل‌های جوندگان مانند موش‌ها، تفکیک بین سیگنالینگ و سازگاری‌های مولکولی ناشی از تمرین هوازی و مقاومتی چالش‌برانگیز است؛ چراکه اغلب تمرینات ورزشی منجر به فعال‌سازی کلی مسیرهای رشد عضلانی و تحریک سیگنال‌های کلیدی آن می‌شوند [۲۲]. حفظ توده و عملکرد عضلات اسکلتی نه‌تنها برای پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با افزایش سن، بلکه برای تحرک، کیفیت زندگی، و متابولیسم کلی بدن ضروری است. تمرین مقاومتی یکی از عوامل کلیدی در افزایش سنتز پروتئین عضلانی و رشد عضلات محسوب می‌شود [۲۴].

به نظر می‌رسد که تمرینات مقاومتی قادرند با تعدیل بیان ژن Rheb، محلی‌سازی لیزوزومی mTOR-Rheb را تقویت کرده و از غیرفعال شدن Rheb جلوگیری کنند، که درنهایت به فعال‌سازی مسیر mTOR منجر می‌شود [۲۳،۲۵]. افزایش سن، سیگنالینگ mTORو سنتز پروتئین عضلانی ناشی از انقباض را مختل می‌کند. این تفاوت‌های وابسته به سن ممکن است علت پاسخ هیپرتروفیک ضعیف‌تر افراد سالمند به تمرینات مقاومتی باشد، که اهمیت mTORرا به‌عنوان یک هدف درمانی کلیدی برای پیشگیری از سارکوپنی نشان می‌دهد [۲۶]. همچنین، انجام تمرینات منظم که تارهای عضلانی نوع ۲ را درگیر می‌کند، می‌تواند پاسخ سنتز پروتئین در عضلات اسکلتی پس از تمرین را بهبود بخشد [۲۷].

تمرین مقاومتی به‌عنوان یک راهکار پیشگیرانه از آتروفی عضلانی و کاهش تدریجی توده عضلانی در سالمندان پیشنهاد شده است [۲۸]. بااین‌حال، هنوز مشخص نیست که انقباض عضلانی چگونه مسیر سیگنالینگ و بیان ژن mTORرا تحریک می‌کند. اگرچه مکانیسم دقیق فعال‌سازی mTORC1 ناشی از تمرین مقاومتی به‌طور کامل شناخته نشده است، اما مشخص شده که این فرآیند مستقل از فاکتورهای رشد عمل می‌کند [۲۴]. اخیراً، مکانیسم‌هایی مستقل از مسیر PI3K/Akt شامل فعال‌سازی مکانیکی فسفولیپاز D1 (PLD1) و تولید فسفاتیدیک اسید که می‌توانند به‌طور مستقیم mTORرا فعال کنند، موردتوجه قرار گرفته‌اند [۲۹]. علاوه بر این، فعال‌سازی اولیه mTORدر عضلات اسکلتی در پاسخ به بار مکانیکی مستقل از مسیر PI3K/Aktاست [۳۰].

مطالعات اخیر بر اهمیت دسترسی به اسیدهای آمینه از طریق فعال‌سازی ناقل‌های آمینواسیدی مانند LAT1/SLC7A5، SNAT2/SLC38A2، و PAT1/SLC36A1 و همچنین نقش سنسورهای مواد مغذی بالادست مانند PI3K و پروتئین‌های Rag در فعال‌سازی حداکثری مسیر mTOR پس از تمرین مقاومتی تأکید دارند [۳۱،۳۲].

در پژوهش حاضر، تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنادار محتوای پروتئین Rheb شد. ازآنجایی‌که عملکرد سیگنالینگ mTORتوسط Rheb-GTP فعال می‌شود و Rheb مستقیماً به mTORمتصل شده و آن را فعال می‌کند، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش Rheb احتمالاً عامل افزایش محتوای پروتئین mTOR بوده است [۱۰]. شواهد نشان می‌دهند که mTORبا Rheb تعامل دارد و این تعامل سطح فعالیت پایه‌ای mTOR را افزایش داده و باعث می‌شود تا mTOR توسط عوامل رشد و سایر محرک‌ها فعال شود [۲۲،۲۵]. همچنین، انقباضات ناشی از تمرین مقاومتی منجر به فسفوریلاسیون TSC2 می‌شود. ازآنجاکه Rheb-GTP در غشای لیزوزومی مستقر است و هدف کمپلکس TSC-TBCمحسوب می‌شود، محرک‌های مکانیکی می‌توانند از تبادل GTP/GDP جلوگیری کرده و سطح mTORC1 را در غشای لیزوزومی افزایش دهند که این امر منجر به فعال‌سازی mTORC1می‌شود [۲۲].

بااین‌حال، برخی مطالعات پیشین عدم تغییر معنادار در mTOR را پس از تمرین مقاومتی گزارش کرده‌اند [۱۶،۳۳]. این تفاوت نتایج ممکن است به شدت، تعداد جلسات، و مدت‌زمان تمرینات وابسته باشد. بااین‌وجود، مطالعات بیشتری برای بررسی سازوکارهای دقیق تمرین مقاومتی در مسیرهای سنتز پروتئین ضروری است [۳۴]. تنظیم بیان ژن mTORمی‌تواند منجر به هایپرتروفی عضلانی شود [۳۴] و افزایش فعالیت mTORپس از یک دوره تمرین، ارتباط مستقیمی با افزایش توده عضلانی دارد [۳۵].

درمجموع، شواهد نشان می‌دهند که mTORیک تنظیم‌کننده کلیدی اندازه سلول‌های عضلانی اسکلتی است. برای درک بهتر هیپرتروفی عضلانی ناشی از تمرین مقاومتی، بررسی سازوکارهای تنظیم مسیر mTOR ضروری است. یافته‌های این پژوهش نیز تأییدکننده تنظیم این مسیر در بافت عضلانی سالمندان بود.

برای درک بهتر سازوکارهای تأثیر تمرین بر عوامل مؤثر در سنتز پروتئین در عضله اسکلتی در دوران سالمندی، انجام مطالعات بیشتری ضروری است. تمرین مقاومتی یکی از نقاط قوت تحقیق حاضر بود، چرا که این نوع تمرین می‌تواند پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوتی نسبت به سایر برنامه‌های تمرینی ایجاد کند. با این حال، محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت، از جمله عدم اندازه‌گیری سایر مسیرهای سنتز پروتئین در عضله اسکلتی. دستکاری در شدت، حجم تمرین مقاومتی و میزان استراحت بین وهله‌ها می‌تواند منجر به ایجاد سازگاری‌های خاص عضلانی شود که می‌تواند میزان سنتز پروتئین و رشد عضلات را به حداکثر برساند. بنابراین، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات مشابه، تأثیر تغییر عوامل مختلف تمرین مقاومتی بر مسیرهای سنتز پروتئین در عضله اسکلتی افراد سالمند نیز مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که ۸ هفته تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنادار در محتوای پروتئین‌های Rheb و mTOR در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی سالمند شد. این نتایج نشان می‌دهد که احتمالاً تمرین مقاومتی می‌تواند به بهبود مسیرهای درگیر در سنتز پروتئین عضلانی کمک کند. بااین‌حال، انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه ضروری است.

تشکر و قدردانی: این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دورهٔ کارشناسی ارشد نویسنده با کد اخلاق IR.SSRC.REC.1400.127 دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، تهران می‌باشد بدین وسیله از کلیه‌ی افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند،

صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Zierer J, Pallister T, Tsai PC, Krumsiek J, Bell JT, Lauc G, et al. Exploring the molecular basis of age-related disease comorbidities using a multi-omics graphical model. Sci Rep. 2016;6:37646. doi: 10.1038/srep37646. PMID: 27886242; PMCID: PMC5122881
2. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. Front Physiol. 2012;3:260. doi: 10.3389/fphys.2012.00260. PMID: 22934016; PMCID: PMC3429036 .
3. Csete ME. Basic Science of Frailty-Biological Mechanisms of Age-Related Sarcopenia. Anesth Analg. 2021; 132(2): 293-304. doi: 10.1213/ANE.0000000000005096. PMID: 32769382
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019; 48(1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019; 48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506
5. Kimball SR, Jefferson LS. Control of translation initiation through integration of signals generated by hormones, nutrients, and exercise. J Biol Chem. 2010; 285(38): 29027-32. doi: 10.1074/jbc.R110.137208. PMID: 20576612; PMCID: PMC2937931
6. You JS, Anderson GB, Dooley MS, Hornberger TA. The role of mTOR signaling in the regulation of protein synthesis and muscle mass during immobilization in mice. Dis Model Mech. 2015 Sep;8(9):1059-69. doi: 10.1242/dmm.019414. PMID: 26092121; PMCID: PMC4582099.
7. Sciarretta S, Volpe M, Sadoshima J. Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease. Circ Res. 2014; 114(3): 549-64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302022. PMID: 24481845; PMCID: PMC3995130
8. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017; 168(6): 960-76. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004. PMID: 28283069; PMCID: PMC5394987 .
9. Vainshtein A, Sandri M. Signaling Pathways That Control Muscle Mass. Int J Mol Sci. 2020; 21(13):4759. doi: 10.3390/ijms21134759. PMID: 32635462; PMCID.
10. Avruch J, Long X, Lin Y, Ortiz-Vega S, Rapley J, Papageorgiou A, et al. Activation of mTORC1 in two steps: Rheb-GTP activation of catalytic function and increased binding of substrates to raptor. Biochem Soc Trans. 2009;37(Pt 1):223-6. doi: 10.1042/BST0370223. PMID: 19143636.
11. Wang Y, Huang BP, Luciani DS, Wang X, Johnson JD, Proud CG. Rheb activates protein synthesis and growth in adult rat ventricular cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol. 2008; 45(6): 812-20. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.07.016. PMID: 18722381 .
12. Makhnovskii PA, Zgoda VG, Bokov RO, Shagimardanova EI, Gazizova GR, Gusev OA, et al. Regulation of Proteins in Human Skeletal Muscle: The Role of Transcription. Sci Rep. 2020; 10(1): 3514. doi: 10.1038/s41598-020-60578-2. PMID: 32103137; PMCID: PMC7044165
13. Chen J, Zhou R, Feng Y, Cheng L. Molecular mechanisms of exercise contributing to tissue regeneration. Signal Transduct Target Ther. 2022; 7(1): 383. doi: 10.1038/s41392-022-01233-2. PMID: 36446784 .
14. Phillips SM. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). Appl Physiol Nutr Metab. 2009; 34(3): 403-10. doi: 10.1139/H09-042. PMID: 19448706 .
15. Goodman CA, Frey JW, Mabrey DM, Jacobs BL, Lincoln HC, You JS, et al. The role of skeletal muscle mTOR in the regulation of mechanical load-induced growth. J Physiol. 2011;589(Pt 22): 5485-501. doi: 10.1113/jphysiol.2011.218255. PMID: 21946849; PMCID: PMC3240886 .
16. Haraguchi FK, de Brito Magalhães CL, Neves LX, dos Santos RC, Pedrosa ML, Silva ME. Whey protein modifies gene expression related to protein metabolism affecting muscle weight in resistance-exercised rats. Nutrition. 2014;30(7-8): 876-81. doi: 10.1016/j.nut.2013.12.007. PMID: 24985006.
17. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc. 2020; 21(3): 300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012. PMID: 32033882
18. Karbasi S, Zaeemi M, Mohri M, Rashidlamir A, Moosavi Z. Effects of testosterone enanthate and resistance training on myocardium in Wistar rats; clinical and anatomical pathology. Andrologia. 2018; 50(3). doi: 10.1111/and.12908. PMID: 29047154 .

19. Masoudian B, Azamian Jazi A, Faramarzi M, Talebi A. The effect of an 8-week resistance training on ActRIIβ in fast- and slow-twitch skeletal muscles and plasma levels of GDF8, GDF11 and GASP-1 in old male rats. RJMS 2019; 25(12):104-15 doi: 20.1001.1.22287043. 1397.25. 12.6.1
20. Braidy N, Poljak A, Grant R, Jayasena T, Mansour H, Chan-Ling T, et al. Differential expression of sirtuins in the aging rat brain. Front Cell Neurosci. 2015; 9: 167. doi: 10.3389/fncel.2015.00167. PMID: 26005404; PMCID: PMC4424846.
21. Sangdevini M, Fallah Mohammadi Z, Oladnabi M. Effect of 8 weeks of resistance training and concurrent resistance-aerobic training on phospho-mTOR and phospho-p70S6K responses in skeletal muscle of rat. J Gorgan Univ Med Sci 2020; 22(1):43-9.
22. Jacobs BL, You JS, Frey JW, Goodman CA, Gundermann DM, Hornberger TA. Eccentric contractions increase the phosphorylation of tuberous sclerosis complex-2 (TSC2) and alter the targeting of TSC2 and the mechanistic target of rapamycin to the lysosome. J Physiol. 2013; 591(18): 4611-20. doi: 10.1113/jphysiol. 2013. 256339. PMID: 23732640; PMCID: PMC3784202
23. Abou Sawan S, van Vliet S, Parel JT, Beals JW, Mazzulla M, West DWD, et al. Translocation and protein complex co-localization of mTOR is associated with postprandial myofibrillar protein synthesis at rest and after endurance exercise. Physiol Rep. 2018; 6(5): e13628. doi: 10.14814/phy2.13628. PMID: 29512299; PMCID: PMC5840389
24. Gonzalez AM, Hoffman JR, Stout JR, Fukuda DH, Willoughby DS. Intramuscular Anabolic Signaling and Endocrine Response Following Resistance Exercise: Implications for Muscle Hypertrophy. Sports Med. 2016; 46(5): 671-85. doi: 10.1007/s40279-015-0450-4. PMID: 26666743
25. Song Z, Moore DR, Hodson N, Ward C, Dent JR, O'Leary MF, et al. Resistance exercise initiates mechanistic target of rapamycin (mTOR) translocation and protein complex co-localisation in human skeletal muscle. Sci Rep 2017; 7:5028 .
26. Fry CS, Drummond MJ, Glynn EL, Dickinson JM, Gundermann DM, Timmerman KL, et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. Skelet Muscle 2011; 1: 1-1.
27. Kumar V, Atherton PJ, Selby A, Rankin D, Williams J, Smith K, et al. Muscle protein synthetic responses to exercise: effects of age, volume, and intensity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012; 67(11): 1170-7. doi: 10.1093/gerona/gls141. PMID: 22859389 .
28. Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. Nutr Metab (Lond). 2011; 8: 68. doi: 10.1186/1743-7075-8-68. PMID: 21975196; PMCID: PMC3201893 .
29. Panwar V, Singh A, Bhatt M, Tonk RK, Azizov S, Raza AS, Sengupta S, Kumar D, Garg M. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8(1): 375. doi: 10.1038/s41392-023-01608-z. PMID: 37779156
30. Miyazaki M, McCarthy JJ, Fedele MJ, Esser KA. Early activation of mTORC1 signalling in response to mechanical overload is independent of phosphoinositide 3-kinase/Akt signalling. J Physiol. 2011; 589(Pt 7): 1831-46. doi: 10.1113/jphysiol.2011.205658. PMID: 21300751; PMCID: PMC3099033
31. Hundal HS, Taylor PM. Amino acid transceptors: gate keepers of nutrient exchange and regulators of nutrient signaling. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 296(4): E603-13. doi: 10.1152/ajpendo.91002.2008. PMID: 19158318; PMCID: PMC2670634
32. Lama-Sherpa TD, Jeong MH, Jewell JL. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases. Biochem Soc Trans. 2023;51(2):655-64. doi: 10.1042/BST20210038. PMID.
33. Li M, Verdijk LB, Sakamoto K, Ely B, van Loon LJ, Musi N. Reduced AMPK-ACC and mTOR signaling in muscle from older men, and effect of resistance exercise. Mech Ageing Dev. 2012; 133(11-12): 655-64. doi: 10.1016/j.mad.2012.09.001. PMID: 23000302; PMCID: PMC3631591 .
34. Bodine SC. The role of mTORC1 in the regulation of skeletal muscle mass. Fac Rev. 2022; 11: 32. doi: 10.12703/r/11-32. PMID: 36532707.
35. Watson K, Baar K. mTOR and the health benefits of exercise. Semin Cell Dev Biol. 2014; 36:130-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.08.013. PMID: 25218794

How to Cite this Article:
Khajouei Nezhad R, Shadmehri S. The effect of resistance training on Rheb and mTOR proteins of Extensor digitorum longus muscle in elderly rats. Feyz Med Sci J 2024; 28 (6) :566-73. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.566