

## Original Article

### The response of BAX, BCL-2 ratio to vitamin D consumption with concurrent training in rat males

Samad Safarzadeh Gargari<sup>1\*</sup>, Hassan Matin Homai<sup>2</sup>, Mohammad Ali Azarbayjani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, Tehran Islamic Azad University, Central Branch, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, Tehran Islamic Azad University, Central Branch, Tehran, Iran

\*Corresponding author; E-mail: safarzadeh.gargari@yahoo.com

Received: 27 May 2018      Accepted: 24 June 2018      First Published online: 19 May 2020

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 June- July; 42(2):194-199

#### Abstract

**Background:** Previous studies has been indicated that vitamin D regulate apoptosis of myocardial, and improve cardiac performance But this mechanism has been remain unclear. The aim of this study was the response of BAX, BCL-2 ratio to vitamin D consumption with concurrent training in rat males.

**Methods:** 50 male's rats were randomly assigned to 5 groups with 10 rats in which group. Groups include of: 1- control Group (C), 2- vitamin D, group (D), 3-exercise group (E), 4-exercise+vitamin D group (ED), and 5- d methyl sulfoxide + salin group (M). Exercise groups have been ran on treadmill for 8 weeks in every days with specific speed and incline. 24 hr after last exercise and in anesthetic state all rats have been knocked out to determine bax and bcl2 proteins ratio. For measuring the BAX and BCL-2 proteins were used by ELISA technic.

**Results:** The amount of protein in E+D group was more decreased in compared to other groups but no significant difference has been observed in between groups ( $p=0.138$ ). Also there was little altered in BCL-2 and BAX/BCL-2 ratio in E and D groups compared to control and placebo groups ( $P>0/05$ ).

**Conclusion:** The eight weeks concurrent training with vitamin D supplementation had no effect on BAX/BCL-2 protein ratio in rats, and to some extent can prevent the myocardial apoptosis process via Bax/Bcl-2 ratio regulating.

**Keyword:** Cardiac Cell Apoptosis, BAX, BCL-2 Protein Ratio, Vitamin D Supplementation, Concurrent Training, Rat

**How to cite this article:** Safarzadeh Gargari S, Matin Homai H, Azarbayjani M A. [The response of BAX,BCL-2 ratio to vitamin D consumption with concurrent training in rat males]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 June- July; 42(2):194-199. Persian.

## مقاله پژوهشی

## پاسخ نسبت پروتئین BAX, BCL-2 به مصرف ویتامین D همراه با تمرین مداومی در موش های نر

صمد صفرزاده گرگری<sup>۱\*</sup>، حسن متین همایی<sup>۲</sup>، محمد علی آذربایجانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران  
 \* نویسنده مسوول: ایمیل: safarzadeh.gargari@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۷/۳/۶ پذیرش: ۱۳۹۷/۴/۳ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۲/۳۰  
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. خرداد و تیر ۱۳۹۹؛ ۴۲(۲): ۱۹۴-۱۹۹

## چکیده

**زمینه:** گزارش شده مکمل ویتامین D باعث تنظیم متغیرهای آپوپتوزی از جمله پروتئینهای BAX و BCL-2 در سلولهای قلبی می شود و عملکرد میوکاردی را بهبود می بخشد، ولی مکانیسم آن به درستی معلوم نیست برخی از شواهد نشان می دهند که تمرینات مداومی ممکن است نسبت پروتئین BAX, BCL-2 قلبی را در میوکارد تغییر دهد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرین مداومی بر پروتئینهای BAX و BCL-2 همراه با مصرف مکمل ویتامین D در رت های نر سالم می باشد.

**روش کار:** ۵۰ راس رت نر سالم به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ راسی شامل: ۱- (کنترل) ۲- مکمل ویتامین D ۳- تمرین مداومی ۴- تمرین مداومی همراه با مصرف مکمل ویتامین D ۵- دی متیل سولفاساید +سالیسیلین تقسیم بندی شدند. گروههای تمرینی به مدت ۸ هفته و هر روز روی تردمیل با سرعت و شیب مشخص دویدند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تمرین و در حالت بی هوشی سینهی آنها شکافته شد. میزان پروتئینهای BAX و BCL-2 توسط دستگاه الیزا استخراج شد. برای تجزیه و تحلیل دادهها از آزمون آنووا در سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده شد.

**یافته ها:** میزان غلظت پروتئین BAX در گروه مکمل+تمرین در مقایسه با گروههای دیگر کاهش بیشتری داشت ولی از لحاظ آماری معنی دار نبود. در متغیرهای BCL2 و BAX/BCL2 در گروههای تمرین و مکمل ویتامین D در مقایسه با گروه کنترل و دارونما تغییرات اندکی مشاهده شد که از لحاظ آماری معنادار نبودند ( $P>0/05$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج تحقیق نشان می دهد که هشت هفته تمرینات مداومی همراه با مصرف مکمل ویتامین D تاثیری بر نسبت پروتئین BAX/BCL2 در رت ها نداشته و تا حدودی می تواند از بروز آپوپتوز سلولهای قلبی از طریق تنظیم در نسبت BAX/BCL-2 جلوگیری کند.

**کلید واژه ها:** آپوپتوز سلولهای قلبی، تمرینات مداومی، نسبت پروتئین Bcl2, Bax, مکمل ویتامین D, رت

نحوه استناد به این مقاله: صفرزاده گرگری ص، متین همایی ح، آذربایجانی م ع. پاسخ نسبت پروتئین BAX, BCL-2 به مصرف ویتامین D همراه با تمرین مداومی در موش های نر. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۲): ۱۹۴-۱۹۹

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

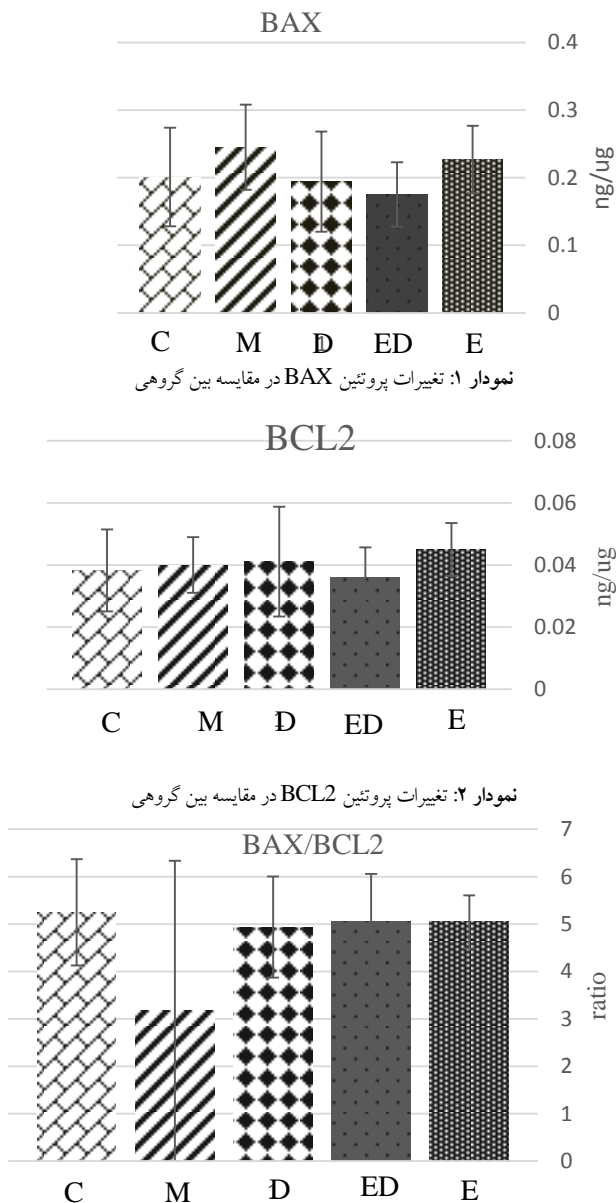
آپوتوز، مرگ فیزیولوژیک سلولی است که در شرایط طبیعی سبب حذف سلولهای پیر، آسیب دیده، اضافی و مضر می‌شود و برای تکامل و هموستاز بافتی ضروری است. آپوتوز در ترمیم و نوسازی بافتی و نیز حذف سلولهای خود واکنش گر نقش دارد، Nabiyuni و همکاران (۱). جلوگیری از آسیب سلولهای میوکاردی قلبی ناشی از آپوتوز بسیار با اهمیت است و در چند سال اخیر تاثیر تمرینات مختلف بر روی آپوتوز مورد توجه بسیاری از پژوهشگران علوم ورزشی بوده و نشان دادند که آپوتوز و مرگ سلولی می‌تواند با تمرینات ورزشی رخ دهد. در طول چند دهه گذشته محققین گزارش کرده اند که تمرینات منظم و با شدت متوسط می‌تواند آپوتوز را در کروموزمهای افراد بزرگسال کاهش دهد، (۱ و ۱۵). با این حال نتایج این مطالعات ضدو نقیض است، در این باره Peterson و همکاران نشان دادند که ۹ هفته تمرین با شدت متوسط می‌تواند باعث کاهش سطوح پروتئین BAX، فعالیت کاسپاز و قطعه قطعه شدن DNA در بافت قلبی موشهای چاق شود (۴). این یافته‌ها با نتایج Quindry و همکاران حمایت می‌شود آنها نشان دادند تمرین در تردمیل باعث افزایش متغیرهای آنتی آپوتوزیسی بافت قلبی بعد از آسیب ایسکمی - رپر فیوژن (IR) موشها شده بود (۵). در مقابل نتایج تحقیقات Eisenberger و همکاران نشان داده است که تمرینات استقامتی طولانی مدت می‌تواند بیان ژن پروتئینهای BAX و BCL-2 قلبی را تغییر دهد و آپوتوز قلبی را به وسیله استرس اکسیداتیو تحریک کند (۶). شیوع کمبود ویتامین D و ابتلا به سندرم متابولیک در میان ایرانیان بالاست و ممکن است کمبود ویتامین D در ابتلا به سندرم متابولیک و پیامدهای آن نقش مهمی ایفا نماید. اکوکاردیوگرافی از بطن چپ قلبی بیان می‌کند افرادی که کمبود ویتامین D دارند از عملکرد قلبی بهتری برخوردار نیستند. همچنین نشان داده شده که کسر تزریقی و میزان هایپر تروفی قلبی در این افراد کمتر است. چندین مطالعه اپیدمیولوژیک و بالینی بیان می‌کنند که ارتباط قوی و محکم بین کمبود ویتامین D و بیماریهای قلبی عروقی وجود دارد. شواهد پزشکی نشان می‌دهند که مصرف ویتامین D با افزایش عملکرد قلبی ارتباط دارد (۱۱). در مقابل کمبود ویتامین D باعث افزایش چاقی، مقاومت به انسولین و سیستم التهابی می‌شود. در تحقیق دیگر اثر حفاظتی چهار هفته دویدن روی نوارگردان همراه با مصرف مکمل ویتامین D بر روی سطح فاکتور رشد عصبی جسم مخطط موشهای پارکینسونی شده با شش هیدروکسی دویامین را بررسی کردند، یافته‌های آنها نشان داد ورزش به تنهایی با شدت پروتکل تمرینی ارائه شده (چهار هفته پنج روز در هفته دو جلسه در هر روز) می‌تواند سطح عامل رشد عصبی را افزایش دهد؛ اما این افزایش غیر معنی دار بود، از سوی دیگر مصرف مکمل به تنهایی توانسته است به طور معنی داری سطوح عامل رشد عصبی را افزایش دهد. علاوه بر این، ترکیب آن با ورزش به طور برجسته‌ای از کاهش سطوح عامل رشد عصبی (NGF) در جسم مخطط موشها جلوگیری می‌کند. ۱- افزایش فرم فعال ویتامین D (1,25(OH)D): از تکثیر سلولهای قلبی جلوگیری کند. ۲- میزان تغییرپذیری سلولهای میوکاردی را بهینه می‌کند. ۳- سلولهای میوکاردی را در برابر آپوتوز حفاظت می‌کند. ۴- بیان ژن کینازهای cdk2, cdk4 را کاهش می‌دهد. بنابراین این نتایج پیشنهاد

می‌کند که مصرف ویتامین D به حد کافی می‌تواند به ساختار و عملکرد قلبی کمک می‌کند و در نتیجه باعث کاهش عوامل خطرزای قلبی گردد (۱۵). شواهد نشان می‌دهد افرادی که در مقدار  $\alpha 1,25(OH)2 D3$  کمبود دارند بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماریهای مزمن قرار دارند. ویتامین D باعث تحریک آپوتوز از طریق مسیر کاسپازها و P53 شده که این کار از طریق پروتئین BCL2 ختنی می‌شود. در پژوهشی بیان ژن پروتئین BAX بعد از مداخله ویتامین D و کلسیم به ترتیب ۵۶٪ و ۳۳٪ افزایش داشته است، نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که کلسیم و ویتامین D به تنهایی یا هر دو ممکن است باعث افزایش آپوتوز گردد. ویتامین D می‌تواند از طریق مسیرهای سیگنالی وابسته و مستقل از P53 باعث آپوتوز در سلولهای سرطانی می‌گردد (۱۲). با توجه به نتایج صورت گرفته و اینکه نقش ویتامین D هم به عنوان تحریک کننده آپوتوز سلولهای سرطانی و هم تنظیم کننده مسیر سیگنالی آپوتوز جهت حفظ عملکرد سلولی به خوبی مشخص شده است ذکر این سوال پیش می‌آید که مصرف مکمل ویتامین D که همراه با انجام تمرینات تداومی می‌باشد چگونه می‌تواند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولهای قلبی را تنظیم کند تا عملکرد قلبی بهینه گردد. لذا این مطالعه بر آن شد تا تاثیر تمرینات تداومی همراه با مصرف مکمل ویتامین D را در رتھا مورد بررسی قرار دهد.

## روش کار

در یک کارآزمایی تجربی با طرح پس آزمون در بهمن ۱۳۹۷، و با استفاده از نرم افزار  $G^*power$  و رژن ۳,۱,۹,۲ برای برآورد حجم نمونه، ۵۰ سر تر نر از نژاد ویستار با وزن  $20 \pm 2$  گرم و ۸-۱۰ هفته‌ای از مرکز حیوانات دانشگاه شیراز به عنوان آزمودنی تهیه و انتخاب شده و به دانشگاه علوم پزشکی کرمان انتقال یافتند. رت‌ها در قفس‌های پلی پروپیلن،  $42 \times 30 \times 16 \text{ cm}^3$  تحت شرایط استاندارد و کنترل دمایی ( $22 \pm 2^\circ \text{C}$ ) و چرخه متناوب روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته با دسترسی آزادانه به آب و غذا (شرکت غذای دام پارس، تهران، ایران) نگهداری شدند. همه آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی قوانین هلسینکی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد. رت‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه (n=۱۰) مطابق با مداخلات استرس و فعالیت تمرینی منظم به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول (کنترل) (C) هیچ‌گونه مکملی دریافت نکرده و فعالیتی نیز نداشتند و برای قرار گرفتن در محیط آزمایش فقط بر روی تردمیل قرار داده شدند، گروه دوم تزریق درون صفاقی مکمل ویتامین D (D)، گروه سوم انجام تمرین تداومی (E)، گروه چهارم انجام تمرین تداومی همراه با تزریق درون صفاقی مکمل ویتامین D (ED) و گروه پنجم مصرف سالیین همراه با دی متیل سولفوکساید (M). ویتامین D3 در گروههایی که با تزریق ویتامین D همراه بود به میزان ۰/۵ میکروگرم با تزریق درون صفاقی با غلظت (international units per milliliter) UI/ml  $300000$  روزانه به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و یک ساعت قبل از فعالیت استفاده شد. (DITHRECOL از شرکت کاسپین ویتامین؛ تهران، ایران). به منظور رقیق‌سازی ویتامین D3 از نرمال سالیین و دی متیل

نسبت BAX/BCL2 کاهش یافت ولی معنی داری نبود ( $P=0/215$ ) (نمودار ۳).



نمودار ۳. تغییرات در نسبت پروتئینهای BAX/BCL2 در مقایسه بین گروهی

### بحث

تمرینات منظم جسمانی یکی از عوامل مهم در کاهش بیماریهای قلبی عروقی به شمار می رود و باعث سازگاری عضلات قلبی نسبت به تمرین می گردد. بعلاوه گزارش شده افزایش هایپرتروفی در اثر سازگاری با تمرینات استقامتی طولانی مدت رخ می دهد. محققان یکی از دلایل آن را افزایش مقاومت سلولهای میوکاردی در برابر آسیب سلولی ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن و تولید گونه های اکسیژن فعال ذکر کرده اند. در تحقیق حاضر تمرینات تناوبی همراه با مصرف مکمل ویتامین D باعث کاهش بیشتری در

سولفوکساید استفاده شد. با توجه به لزوم بررسی تاثیر حلال مذکور یک گروه بنام دی متیل سولفوکساید+سالین (DMSO) تعریف شد که روزانه فقط آن را دریافت کردند. رت ها در هفته اول با سرعت 8 m/min و شیب 10 درجه به مدت 30 دقیقه بر روی تردمیل تمرین کردند، در هفته دوم با سرعت 12m/min با شیب و زمان مشابه، در هفته سوم با سرعت 16m/min با شیب مشابه به مدت 45 دقیقه و در چهارمین هفته با سرعت 20m/min با شیب مشابه به مدت 45 دقیقه تمرین داده شدند. طی هفته های پنجم تا هشتم رت ها در سرعت 20m/min با زاویه ده درجه به مدت 60 دقیقه هر روز تحت تمرین قرار گرفتند (V). 24 ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ناشتایی شبانه، نمونه برداری ها انجام شد، کلیه نمونه های بافت قلبی استخراج شده از رت ها خیلی سریع با سرم فیزیولوژیکی سرد شستشو داده و بلافاصله در داخل تانک ازت یا یخچال 80- درجه سانتی گراد برای استفاده های طولانی مدت نگهداری شدند. برای هموزنیزه کردن بافت مورد نظر را وزن و با آن بافر را اضافه کردیم. بافر مورد نظر برای این بافت (PBS phosphate bafer salin) می باشد. سپس مخلوط بافر و بافت همراه با یخ توسط دستگاه هموزنیزه و طی چندین سکیل خرد شد. این مخلوط در داخل سانتریفیوژ با دمای 4 درجه، دور 12 هزار و به مدت 10 دقیقه قرار داد شد. بعد از خارج کردن تیوبها از سانتریفیوژ، محلول بالای تیوبها (سوپرناتان) را برداشته و برای سنجش پروتئین کل آن داخل لوله های آزمایش دیگری قرار می دهیم، برای سنجش توتال پروتئین از روش استاندارد brad ford (روش رنگ سنجی) استفاده شد. برای اندازه گیری میزان پروتئینهای BAX و BCL-2 با استفاده از کیت های تجاری الایزا ساخت شرکت CRYSTAL DAY BIOTECH کشور چین با مشخصات E0034Ra برای پروتئین BAX و E0037 برای پروتئین BCL-2 با استفاده از طول موج 450 نانومتر استفاده گردید. از روش آمار توصیفی و استنباطی در این تحقیق استفاده شد. در بخش آمار توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار داده های پژوهش توصیف شدند. در بخش آمار استنباطی نیز بوسیله روش آماری تحلیل واریانس یک راهه در سطح معنی داری  $P \leq 0/05$  مورد بررسی قرار گرفت در صورت مشاهده تفاوت معنی دار، جهت تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی شفه برای مقایسه تک تک گروهها استفاده گردید. آزمون لوین برای تعیین نرمالیتیه داده ها مورد استفاده قرار گرفت. کلیه محاسبات توسط نرم افزار SPSS نسخه 16 انجام شد.

### یافته ها

هیچ تفاوت معنی داری در نتایج آزمون لوین در واریانس متغیرها مشاهده نگردید. میزان غلظت BAX در گروه تمرین + مکمل (ED) در مقایسه با گروه های تمرین (E)، مکمل ویتامین D (D) و کنترل (C) کمتر بود (0/168 نانوگرم بر میکروگرم در مقابل 0/201 نانوگرم بر میکروگرم در گروه کنترل) ولی در مقایسه بین گروهی از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $P=0/138$ ) (نمودار ۱). همچنین در میزان پروتئین BCL-2 در مقایسه بین گروهی هیچ تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $P=0/435$ ) (نمودار ۲). با توجه به کاهش بیشتر در غلظت پروتئین BAX، بنابراین

BCL-2 توسط ویتامین D به وسیله تغییرات در برخی از سایتوکانهای التهابی اتفاق می افتد، ویتامین D عضوی از خانواده گیرنده ژن برخی از هورمونها در هسته می باشد این خانواده ژن ها شامل گیرنده های هورمون های گلوکوکورتیکوئیدها، آندروژن، پروژستین، استروژن، تیروئید RA و ۹-cis RA هستند. RA مشتق از ویتامین D که قادر به تحریک آپوپتوز به وسیله کاهش در میزان BCL-2 سلولهای بنیادی جنینی می گردد ولی به هر حال هیچ کدام از عوامل فوق باعث تغییرات در بیان ژن BCL-2 قلبی نمی شود. ویتامین D بیان ژن BCL-2 را در سلولهای سرطانی افزایش داده ولی در سلولهای سالم میزان بیان آن را تنظیم می کند شش ماه مصرف ویتامین D باعث تحریک آپوپتوز در غشای مخاط طبیعی کولن و کاهش خطرات ایجاد کننده سرطان کولون می گردد (۲۰). نشان داده شده است که ویتامین D باعث بیان پروتئین BAX در قسمتهای فوقانی کولون شده بود. پیشنهاد شده است که ویتامین D آپوپتوز را در این قسمت از طریق کاهش در بیان BCL-2 افزایش می دهد. ویتامین D به عنوان یک داروی ضد سرطانی عمل می کند (۲۱).

### نتیجه گیری

با توجه به تحقیقات صورت گرفته اگر تمرینات استقامتی همراه با مصرف مکمل ویتامین D باشد تاثیری بر میزان پروتئینهای BCL-2 و BAX سلولهای قلبی ندارد ولی تا حدودی از آپوپتوز سلولهای قلبی محافظت می نماید. احتمالاً عدم تاثیر معنی دار مصرف مکمل ویتامین D در رتھا به سازگاری ایجاد شده در اثر انجام تمرینات تداومی مربوط باشد که اثرات حفاظتی بر قلب در این نوع از تمرینات نسبت به اثرات مصرف مکمل ویتامین D بیشتر است، و تعادلی بین میزان پروتئین پیش برنده آپوپتوزی (BAX) و ضد آپوپتوزی (BCL-2) قلبی برقرار می شود که نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده در این زمینه می باشد.

### قدر دانی

این مطالعه بخشی از رساله دکتری به شماره ۱۰۱۲۱۴۰۴۹۶۲۰۱۴ در رشته فیزیولوژی ورزشی بوده که در گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی مورد تصویب قرار گرفته است. نویسندگان از دست اندرکاران و پرسنل محترم دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوستان و همکاران که با کمک ایشان مطالعه حاضر به پایان رسید، تشکر و قدر دانی می نماید.

### ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی شامل این مقاله نمی شود.

### منابع مالی

این مقاله منابع مالی ندارد.

### منافع متقابل

مؤلف اظهار می دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

### مشارکت مؤلفان

ص.ص. ح.ه و همکاران، طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشت. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

پروتئین پیش آپوپتوزی BAX شده بود ولی از لحاظ آماری معنی دار نبودند. همچنین غلظت پروتئین BCL-2 و نسبت BAX/BCL2 نیز در همه گروهها تقریباً مشابه بود. علت را می توان به اثر تمرینات استقامتی بر بیان ژنهای ایجاد کننده هایپر تروفی قلبی جستجو کرد. تمرینات استقامتی باعث تغییر بیان ژنهایی از جمله سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، ATP حساس به کانالهای پتاسیم، مونو آمینوآکسیداز، SIRT3 میتوکندریایی می شود که متعاقب آن باعث کاهش تحریک آپوپتوز و بسیاری از صدمات میتوکندری می گردد. شواهد تجربی نشان می دهد، افزایش بیان ژن SOD2 میتوکندری نقش مهمی در جلوگیری از آسیبهای قلبی در ورزش دارد (۸). در هر نمایشنامه مرگ، سلول با توجه به ماهیت تحریکات و خصوصیات و محتویات سلولی و محیط پیرامون خود تصمیم می گیرد که کدام مسیر را بکار گیرد ولی بسیاری از این مسیرها در تعامل با هم بوده و از تنظیم کننده های مولکولی و مکانیسمهای بیوشیمیایی مشترکی استفاده می کنند (۹). به عنوان مثال انجام تمرینات استقامتی به تنهایی باعث افزایش رادیکالهای آزاد شده و احتمالاً در کوتاه مدت باعث افزایش آپوپتوز گردد ولی اگر به صورت منظم و تداومی انجام گیرد باعث افزایش فعالیت مسیر AKT/MTOR شده فرآیند سنتز پروتئین را تحریک کند. دلیل عدم معناداری را می وان در مکانیسم فیدبک مهایر جستجو کرد. کوله کلسیفرول (D3) در کبد به ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول تبدیل می شود با این حال با دریافت چند برابری ویتامین D غلظت ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول با تنظیم هورمون PTH و غلظت یون کلسیم همچنان نزدیک به حد طبیعی باقی می ماند. این کنترل فیدبک از اثرات اضافی آن جلوگیری می کند. انجام تمرینات ورزشی باعث افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید شده و این هورمون ویتامین D را به فرم فعال خود تبدیل می کند. متعاقب آن فرم فعال ویتامین D موجب تولید ایتروکین-۱۰ شده التهاب را کاهش می دهد. نقش ایتروکین-۱۰ در مهار فعالیت های مخرب آنزیمهای ماتریکس متالوپروتئینازها و تنظیم کننده ژن BCL2 در آپوپتوز سلولها شناخته شده است و در اثر سازگاری با تمرینات مقاومتی و تداومی افزایش معنی داری پیدا می کند. نشان داده اند که ویتامین D از رشد تومورهای سرطانی از طریق غیر فعال کردن ژنهای درگیر در آنژیوژنز جلوگیری می کند (۱۳). Choi و همکاران نشان دادند که بیان پروتئینهای گیرنده ویتامین D در رتھایی که تمرینات شدید همراه با مصرف مکمل ویتامین D داشتند افزایش معناداری داشت. مصرف مکمل ویتامین D در رتھا باعث کاهش معنی داری در سطوح CK، فسفوریلاسیون p38, AMPK, ERK1/2 شده بود. آنها بیان نمودند که ویتامین D نقش مهمی را در بازسازی عضلات آسیب دیده توسط تنظیم ژنهای MAPK و NF-KB دارد و طبق پژوهشهای صورت گرفته متعاقب آن از آپوپتوز سلولی جلوگیری خواهد شد (۱۴). که این یکی از دلایل عدم تغییر معنادار در متغیرهای آپوپتوزی گروههای ویتامین D در مقایسه با گروههای دیگر می تواند باشد. ویتامین D از طریق کاهش فعالیت مسیر پروتئین ساز mTOR باعث تنظیم فرآیند آپوپتوز می گردد بنابراین میزان پروتئین پیش برنده آپوپتوز (BAX) افزایش و میزان پروتئین ضد آپوپتوز (BCL-2) کاهش پیدا می کند (۱۷). نتایج تحقیق دیگر نشان داد که ویتامین D باعث کاهش بیان ژن FasL و BAX و افزایش بیان BCL-2 در بیماران سل شده بود (۱۸). همچنین محققان گزارش کرده اند که ویتامین D باعث افزایش میزان ژن BAX و کاهش بیان ژن BCL-2 در شبکه چشم سرطانی شده بود (۱۹). ویتامین D می تواند به عنوان میانجی تغییرات سطوح پروتئین BCL-2 که از گیرنده های هسته شروع می گردد، عمل نماید و همچنین تنظیم

## References

- Nabiyuni M, Parivar B, Divsalar Y. Effects of honey bee poison on leukemia lymphoblastic cancer cells. *Journal of Faze Medical Science of Kashan University* 2012; **16**(2): 117-121. (full text in persian).
- Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 2000; **102**(1): 33-42. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00008-8
- Ghavami S, Hashemi M, Kadkhoda K, Alavian S M, Bay G H, Los M J. Apoptosis in liver diseases-detection and therapeutic applications. *Medical science monitor* 2005; **11**(11): 337-345.
- Peterson J M, Bryner R W, Sindler A, Frisbee J C, Alway S E. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *Journal of applied physiology* 2008; **105**(6): 1934-1943. doi: 10.1152/jappphysiol.00037.2008
- Quindry J C, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Irwin J M, Landram M, et al. Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. *Journal of Applied Physiology* 2012; **113**(3): 498-506. doi: 10.1152/jappphysiol.00957.2011
- Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon H-U, Kimchi A. Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them. *Cell Death & Differentiation* 2009; **16**(7): 966-975. doi: 10.1038/cdd.2009.33
- Hoydal M A, Wisloff U, Kemi O J, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2007; **14**(6): 753-760. doi: 10.1097/hjr.0b013e3281eacef1
- Lee S D, Shyu W C, Cheng I S, Kuo CH, Chan Y S, Lin Y M, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2013; **23**(6): 566-573. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.002
- Montazeri F, Rahgozar S, Gaemi K. Apoptosis and cytoplasmic organelles. *Genetics in the 3<sup>rd</sup> Millennium* 2012; **9**(1): 2300-2312. (full text in persian).
- Wang J, Jia Z, Zhang C, Sun M, Wang W, Chen P, et al. MiR-499 protects cardiomyocytes from H2O2-induced apoptosis via its effects on Pcd4 and Pcs2. *RNA biology* 2014; **11**(4): 339-350. doi: 10.4161/rna.28300
- Powers S K, Smuder A J, Kavazis A N, Quindry J C. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology* 2014; **29**(1): 27-38. doi: 10.1152/physiol.00030.2013
- Li Y C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *Journal of cellular biochemistry* 2003; **88**(2): 327-333.
- Chandra K. Vitamin D as a promising anticancer agent. *Indian J Pharmacol* 2011; **43**(2): 113-120.
- Choi M, Park H, Cho S, Lee M. Vitamin D 3 supplementation modulates inflammatory responses from the muscle damage induced by high-intensity exercise in SD rats. *Cytokine* 2013; **63**(1): 27-35. doi: 10.1016/j.cyto.2013.03.018
- Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney. *JAMA* 2012; **307**(7): 674-684. doi: 10.1001/jama.2012.4176
- Xie J, Zhou X, Hu X, Jiang H. H2O2 evokes injury of cardiomyocytes through upregulating HMGB1. *Hellenic J Cardiol* 2014; **55**(2): 101-106.
- Esong Z, Yanga F, Liua H, Qua H, Wanga X, Xiaob H. 1, 25(OH)2D3 protects  $\beta$  cell against high glucose-induced apoptosis through mTOR suppressing Molecular and Cellular. *Endocrinology* 2015; **414**(9): 111-119. doi: 10.1016/j.mce.2015.07.023
- Tabasi N, Rastin M, Mahmoudi M, Ghoryani M, Mirfeizi Z, Zamani Taghizadeh R Sh, et al. Influence of vitamin D on cell cycle, apoptosis, and some apoptosis related molecules in systemic lupus erythematosus. *Iran J Basic Med Sci* 2015; **18**(4): 1107-1111.
- Nicole W, Kay-Dietrich W, Gunnar S, Lucia B, Heinz T, Holger S. 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Experimental Eye Research* 2003; **77**(1): 1-9. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00108-8
- Wang S H, Ronald J, Giordano J, Andrzej M, Norman W, Thompson W, et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 Up-Regulates Bcl-2 Expression and Protects Normal Human Thyrocytes from Programmed Cell Death. *Endocrinology Printed in U.S.A* 1999; **4**(4): 140-145. doi: 10.1210/endo.140.4.6659
- Veronika F, Roberd M, Bostick W, Dana F, Qi L, Aasma Sh, et al. Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Markers of Apoptosis in Normal Colon Mucosa: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled. *Clinical Trial Cancer Prev Res* 2009; **2**(3): 213-223. doi: 10.1158/1940-6207.capr-08-0157