مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره دوازده، اسفند ۱۳۹۷
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۴/۲
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۱۰/۲۷

تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر محتوای تام و فسفوریلاسیون پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 و 4E-BP1 در عضله اسکلتی FHL موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

سعیده شادمهری[۱]، محمد شرافتی‌مقدم[۲]، فرهاد دریانوش*[۳]، شیوا جهانی گلبر[۱]، نادر تنیده[۴]

مقاله پژوهشی

مقدمه: مسیر mTOR در عضله اسکلتی نقش بسیار مهمی در فرآیند سنتز پروتئین دارد. هنوز نقش فعالیت ورزشی استقامتی بر این مسیر مهم در سنتز پروتئین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی نشده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر محتوای تام و فسفوریلاسیون پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 و 4E-BP1 در عضله اسکلتی FHL موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۱۶ سر موش صحرایی نر از نژاد اسپراگوداولی با میانگین وزن ۲۰±۲۷۰ گرم انتخاب شدند و به روش تصادفی به ۲ گروه کنترل (۸ سر) و تمرین استقامتی (۸ سر) تقسیم شدند؛ گروه تمرینی ۴ روز در هفته مطابق با برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته به فعالیت ورزشی پرداختند؛ در حالی که گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS V ۱۹ و آزمون **t**-مستقل استفاده شد.

نتایج: تفاوت معناداری در محتوای پروتئین‌های AKT1 تام (p= ۰/۵۸)، فسفریله (p= ۰/۳۳)، mTOR تام (p= ۰/۴۷)، فسفریله (p=۰/۷۸)، P70S6K1 تام (p= ۰/۲۴)، فسفریله (p= ۰/۱۲) و 4E-BP1 تام (p= ۰/۴۵)، فسفریله (p= ۰/۴۸) در گروه تمرین استقامتی نسبت به کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی استقامتی به مدت ۸ هفته نتوانست محتوای تام و فسفریله پروتئین‌های تحقیق حاضر را افزایش دهد؛ بنابراین نمی‌تواند منجر به سنتز پروتئین یا هیپرتروفی عضلانی از طریق مسیر mTORC1 شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، عضله اسکلتی، دیابت نوع ۲

ارجاع: شادمهری سعیده، شرافتی‌مقدم محمد، دریانوش فرهاد، جهانی‌گلبر شیوا، تنیده نادر. **تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر محتوای تام و فسفوریلاسیون پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 و 4E-BP1 در عضله اسکلتی FHL موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۱۲): ۷۴-۱۰۶۳.

۱-گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد یادگارامام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲-استادیار، واحد هشتگرد، دانشگاه آزاد اسلامی، البرز، ایران.
۳-دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
۴-دانشیار، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی و حیوانات ترانسژنیک، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
***(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۷۳۰۱۴۰۳۲، پست الکترونیکی:** daryanoosh@shirazu.ac.ir ، **کد پستی :۷۱۸۴۹۵۷۴۳۵**

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

مقدمه

عضله اسکلتی نقش مهمی در حفظ وضعیت بدن، حرکت، صحبت کردن، تنفس، تأمین حرکت و نیازهای متابولیکی دارد. از این رو، حفظ و افزایش توده عضله اسکلتی برای تمامی افراد ضروری است. از منظر فیزیولوژی، عضله اسکلتی، بافتی دینامیک است که در پاسخ به تحریکات فیزیولوژیایی گوناگون مانند فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت و بلندمدت سازگار می‌شود. به‌دنبال این سازگاری‌ها، ظرفیت عملکردی و عملکرد جسمانی افراد بهتر می‌شود (۱). یکی از مهم‌ترین سازگاری‌های فیزیولوژیکی، رشد و هیپرتروفی عضله اسکلتی است که با افزایش سنتز پروتئین در تارهای عضلانی مشخص می‌شود. با این حال، سازوکارهای زیادی وجود دارد که سنتز پروتئین و رشد میوفیبریل‌ها را کنترل می‌کند. یکی از مهم‌ترین مسیرهای انتقال پیام تنظیم‌کننده سنتز پروتئین در تارهای عضله اسکلتی، مسیر mTORC1 است (۲،۳). این مسیر شامل پروتئین‌های بسیار مهمی است که منجر به فرآیندهای مهم سلولی و ملکولی می‌شود. mTOR یک سرین-ترئونین-کیناز بسیار محافظت شده می‌باشد که پروتئین کلیدی برای پروتئین‌ها و عملکردهای سلولی مانند رشد، تکثیر و تمایز سلولی، سنتز پروتئین، پیکربندی سیتواسکلتون، هوموستاز انرژی و سوبسترای متابولیسم است. mTOR به‌عنوان جزء جدایی‌ناپذیر مهم آبشار سیگنالینگ انسولین و یک حسگر مواد مغذی مستقل از انسولین می‌باشد. mTOR به‌طور مثبت توسط عوامل رشدی (IGF-1) و انسولین، توسط مسیر PI3K-Akt-TSC1/TSC2-Rheb تنظیم می‌شود (۴). mTOR در دو کمپلکس چند پروتئینی مختلف ساختاری و عملکردی mTORC1 و mTORC2 وجود دارد. مهم‌ترین پروتئین‌های پایین‌دست mTOR پروتئین p70S6K1 و 4E-BP1 است. mTOR می‌تواند به واسطه تمرینات ورزشی در عضلات اسکلتی فعال شود. هدف اصلی مسیر mTORC1 فسفوریلاسیون P70S6K1 و مهار 4E-BP1 است که از این طریق منجر به سنتز پروتئین و هیپرتروفی عضلانی می‌شود. مسیر سیگنالینگ mTORC1 در پاسخ به تغذیه و فعالیت ورزشی در کنترل سنتز پروتئین عضله نقش دارد (۵). مشخص شده است که ارتباط بسیار قوی بین بار مکانیکی حاصل از فعالیت ورزشی و فعال‌سازی مسیر mTORC1 وجود دارد. نشان داده شده است که بار مکانیکی برای فعال‌کردن mTOR کافی است و این فعال‌شدن می‌تواند به صورت مستقل از مسیر PI3K-Akt رخ دهد (۶). تمرین استقامتی به‌طور منظم باعث افزایش سنتز پروتئین در عضله اسکلتی و به ویژه سنتز پروتئین‌های میتوکندری می‌شود که باعث افزایش اکسیداسیون چربی و افزایش استقامت عضلانی می‌شود؛ اما هنوز نقش این نوع فعالیت ورزشی جهت فعال‌شدن مسیر mTORC1 و سنتز پروتئین یا هیپرتروفی عضلانی به طور کامل مشخص نیست. در این راستا، شبکه‌های سیگنالینگ سلولی پیچیده به‌طور مستقیم و غیرمستقیم بسیار مهم هستند که به عوامل متعدد مانند فعالیت‌های ورزشی (مقاومتی، استقامتی و...) پاسخ می‌دهند و منجر به تغییرات بیولوژیکی می‌شوند (۷). فعالیت‌های متداول ورزشی یک محرک قوی می‌باشد که قادر به ایجاد تغییرات در انتقال سیگنال و متابولیسم سلولی است که با شدت، نوع و مدت زمان فعالیت ورزشی تغییر می‌کند. بنابراین، انتخاب فعالیت‌های ورزشی با شرایط (شدت، نوع و مدت زمان) متفاوت جهت سازگاری بیوشیمیایی و مورفولوژیکی خاص در عضله اسکلتی مهم است (۸). در تحقیقی کازیور و همکاران (۲۰۱۶) به بررسی تأثیر ۷ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی استقامتی-مقاومتی و تمرینات مقاومتی تنها بر اندازه تار عضله و بیان پروتئین AKT، mTOR و P70S6K1 پرداختند.

بیوپسی از عضله چهارسران صورت گرفت. نتایج این تحقیق نشان داد که فعالیت ترکیبی استقامتی-مقاومتی منجر به افزایش معنادار سطوح AKT می‌شود که این تفاوت در گروه مقاومتی تنها معنادار نبود و منجر به کاهش شده بود؛ اما هر دو نوع فعالیت منجر به افزایش معنادار سطوح mTOR و کاهش معنادار سطوح P70S6K1 شده بود. محققان این مطالعه با توجه به این یافته‌ها نشان دادند که در حال حاضر تمرینات ترکیبی استقامتی-مقاومتی منجر به هیپرتروفی بیشتر می‌شود

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

و فرایند آنابولیک بیشتر که این امر منجر به مهار فرآیندهای کاتابولیک می‌شود (۹). در تحقیقی گیبالا و همکاران (۲۰۰۹) به بررسی تأثیر تمرینات تناوبی با شدت بالا بر روی عضله اسکلتی عضله پهن میانی مردان جوان با میانگین سنی ۲۳ سال پرداختند. در این مطالعه تمرین HIIT یک جلسه تست وینگیت با ۴ دوره انجام شد و سپس سطوح پروتئین‌های AKT، P70S6K و 4E-BP1 اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که فسفوریلاسیون AKT در ترئونین ۳۰۸ و سرین ۴۷۳ تمایل به کاهش دارد و پروتئین‌های P70S6K و 4E-BP1 پس از تمرین و ریکاوری بدون تغییر بودند (۱۰).

در طول دهه‌های گذشته، تمرینات ورزشی عامل بسیار مهم برای فعال یا غیرفعال کردن مکانیزم‌های مولکولی مهم بوده است که از این طریق منجر به بهبود عملکرد عضله اسکلتی به عنوان نقش اصلی آن در طی فعالیت ورزشی شده است (۱۱). بر این اساس، هدف اولیه مطالعه حاضر تعیین نقش فعالیت ورزشی استقامتی در سنتز پروتئین از طریق مسیر mTORC1 است که آیا پروتئین‌های مهم این مسیر توسط فعالیت ورزشی استقامتی فعال می‌شوند و افراد دیابتی با انجام این گونه فعالیت‌ها می‌توانند روند آتروفی عضلانی را برعکس کنند. بنابراین، هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر محتوای تام و فسفوریلاسیون پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1 و 4E-BP1 در عضله اسکلتی FHL موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی- بنیادی می‌باشد که به صورت گروه آزمایش و کنترل انجام گرفت؛ در این پژوهش، ۱۶ سر موش صحرایی نر ۲ ماهه از نژاد اسپراگوداولی با میانگین وزن ۲۰±۲۷۰ گرم انتخاب شدند. موش‌های صحرایی در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰-۵۰ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ نگهداری شدند. غذای حیوانات به صورت آزادانه و استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی از دانشگاه علوم‌پزشکی شیراز تهیه شد. هم‌چنین آب مورد نیاز حیوانات به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی، در اختیار آن‌ها قرار داده شد. برای ایجاد دیابت نوع ۲ در موش‌ها، محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با PH=۴/۵) به صورت داخل صفاقی و فقط یک مرتبه با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بعد از ۱۵ دقیقه تزریق نیکوتین‌آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تزریق گردید (۱۲). جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند خون آن‌ها ۷۲ ساعت پس از تزریق با کمک گلوکومتر و نمونه خونی گرفته‌شده از سیاهرگ دمی موش‌ها قند خون اندازه‌گیری شد؛ قند خون از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تا ۲۶۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۳).

پس از القای دیابت موش‌های صحرایی به روش تصادفی به ۲ گروه: گروه تمرین (۸ سر) و کنترل (۸ سر) تقسیم شدند. سپس موش‌های گروه‌های تمرین برای آشنایی با نوارگردان به مدت یک هفته با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه، روی نوارگردان دویدند. برنامه گروه تمرینی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۴ جلسه بود. کل مدت زمان دویدن رت‌ها در هر جلسه بر روی نوارگردان ۴۲ دقیقه، شامل ۶ دقیقه گرم کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه)، ۳۰ دقیقه تمرین تداومی (سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر بر دقیقه) و ۶ دقیقه سرد کردن (سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر بر دقیقه) بود. شیب نوارگردان صفر درجه و در ۸ هفته تغییری نداشت (۱۴). در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند.

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت ۵ متر در دقیقه شروع و هر ۳ دقیقه سرعت تردمیل ۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا موش‌های صحرایی به خستگی (چسبیدن موش‌ها به انتهای تردمیل) برسند. سرعتی که در آن موش‌های صحرایی به خستگی رسیدند، به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۱۵). موش‌های صحرایی هیچ‌گونه درمانی با انسولین را در طول دوره پژوهش نداشتند. برای از بین بردن آثار حاد تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل استرس آزمودنی‌ها در زمان اجرای برنامه تمرینی، بعد از ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت عضله اسکلتی خم‌کننده طویل انگشتان پا (FHL) (تند انقباض) از بدن حیوان برداشته شد و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و سپس بلافاصله با استفاده از مایع ازت منجمد و برای سنجش‌های بعدی با دمای ۸۰- فریزر شد (۱۶). با استفاده از روش آزمایشگاهی وسترن-بلات متغیرهای پژوهش اندازه‌گیری شد. در این روش ابتدا مخلوط بافت عضله اسکلتی FHL در لیزکننده RIPA حاوی آنتی پروتئاز کوکتیل (sigma) تهیه شد و پس از سانتریفوژ در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و مخلوط کردن با محلول نمونه، با الکتروفورز (مدل عمودی، شرکت BioRad، ساخت آمریکا) در ژل آکریلامید حاوی سدیم دودسیل سولفات (Sodium dodecyl sulfate; SDS) تفکیک شدند. بعد از تفکیک، باندهای پروتئینی بر روی غشا ترانسفرشده (غشاء دیفورید پلی‌وینیلیدین Polyvinylidene difluoride (PVDF) membrane sigma) و بعد از پوشاندن غشا با محلول سرم آلبومین گاوی ۳ درصد به مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاه در معرض آنتی‌بادی اولیه خرگوشی فرم تام‌ها (anti-AKT1 (sc-135829، anti-mTOR (Sc-1550-R)، anti-P70S6K1 (Sc-230) و anti-4E-BP1 (Sc-9977) فرم فسفریله‌ها (anti-AKT1 (sc-52940، anti-mTOR (Sc-293133)، anti-P70S6K1 (Sc-11759) و anti-4E-BP1 (#-2855) رقیق‌شده (۱/۵۰۰) در محلول پوشاننده به مدت یک شب در دمای ۴ درجه قرارداده شدند. پس از سه بار شستشو با محلول فسفات نمکی توین‌دار با آنتی‌بادی ثانویه ضد خرگوشی متصل به HRP (sc-2004) در دمای اتاق به مدت یک ساعت مجاور گردیدند. ایمیون کمپلکس‌های ایجاد شده با روش پرتوزایی شیمیایی و استفاده از فیلم رادیوگرافی به‌ظهور رسیدند. دانسیته باندها توسط نرم افزار Image J (نسخه ۱/۸/۰/۱۱۲) اندازه‌گیری شد و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی (بتا اکتین) به صورت چند برابر گروه از کنترل ارائه شدند (۱۷).

تجزیه و تحلیل آماری

ابتدا از آزمون کالموگروف اسمیرنوف (KS) برای تعیین نرمالیتی توزیع داده‌های پژوهش استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع نمرات در متغیرها، از آزمون پارامتریک t مستقل برای مقایسه بین گروهی استفاده شده است. اطلاعات در قالب جدول مربوطه ارائه شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها، با استفاده از نرم افزار SPSS V 19 انجام گرفته است. سطح معنی‌داری تجزیه و تحلیل آماری تحقیق حاضر، $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شیراز تایید شده است (کد اخلاق IR.SUMS.REC.1396.S1062).اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد توجه قرار گرفت.

نتایج

در پایان پژوهش، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که به‌دنبال ۸ هفته تمرین استقامتی، تفاوت معنی‌داری میان محتوای تام پروتئین AKT1 (p=۰/۵۸)، پروتئین mTOR (p=۰/۴۷)، پروتئین P70S6K1 (p=۰/۲۴) و پروتئین 4E-BP1 (p=۰/۴۵) در بین گروه‌های تمرین و کنترل وجود ندارد (جدول ۱ و شکل ۱ و ۲). در همین راستا، ۸ هفته تمرین استقامتی، تفاوت معنی‌داری میان محتوای فسفوریلاسیون پروتئین $pAKT1^{ser473}$ (p=۰/۳۳)، پروتئین $pmTOR^{ser2448}$ (p=۰/۷۸)، پروتئین $pP70S6K1^{Thr384}$ (p=۰/۱۲) و پروتئین $p4E-BP1^{Thr37/46}$ (p=۰/۴۸) در بین گروه‌های تمرین و کنترل ایجاد نکرد (جدول۲؛ شکل ۱ و ۲).

هم‌چنین محتوای فرم تام و فسفوریلاسیون پروتئین‌ها با یکدیگر مقایسه شدند که به دنبال ۸ هفته تمرین استقامتی، تفاوت معنی‌داری میان محتوای فرم‌های تام و فسفوریلاسیون پروتئین‌های AKT1 (p=۰/۸۴)، mTOR (p=۰/۵۵)، P70S6K1 (p=۰/۰۷) و 4E-BP1 (p=۰/۳۲) مشاهده نشد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

جدول ۱: نتایج محتوای تام پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1، 4E-BP1 در گروه کنترل و تمرین

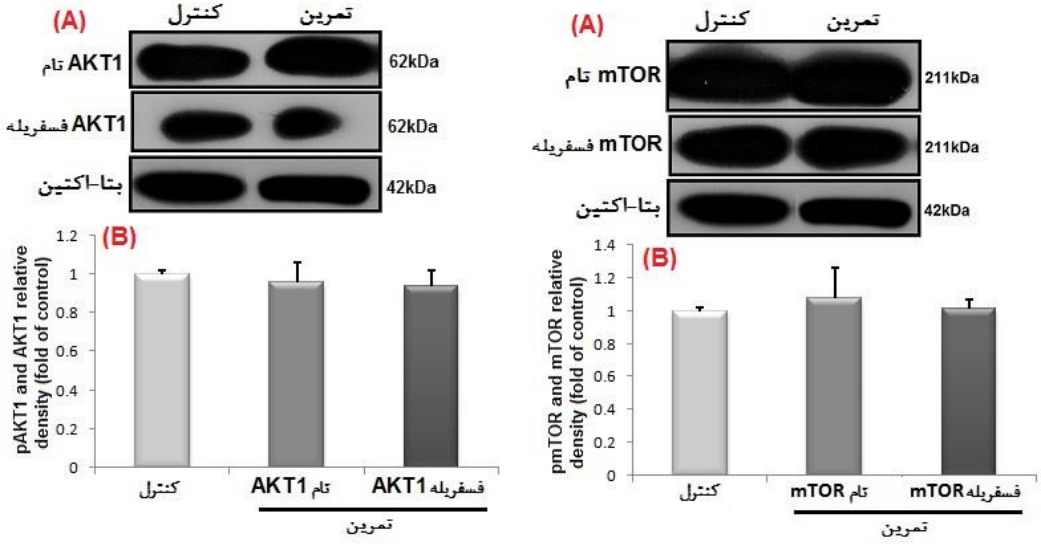
متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	مقدار t	سطح معناداری
AKT1/ β-Actin	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۰/۶۰۲	۰/۵۸
	تمرین	۰/۹۶	۰/۱۰		
mTOR/ β-Actin	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۰/۷۸۶	۰/۴۷
	تمرین	۱/۰۸	۰/۱۸		
P70S6K1/β-Actin	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۱/۳۶	۰/۲۴
	تمرین	۱/۰۵	۰/۰۶		
4E-BP1/ β-Actin	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۰/۸۲۳	۰/۴۵
	تمرین	۱/۰۴	۰/۰۹		

Independent sample T test

جدول ۲: نتایج محتوای فسفریله پروتئین‌های AKT1، mTOR، P70S6K1، 4E-BP1 در گروه کنترل و تمرین

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد	مقدار t	سطح معناداری
$pAKT1^{ser473}/AKT1$	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۱/۰۸	۰/۳۳
	تمرین	۰/۹۴	۰/۰۸		
$pmTOR^{ser2448}/mTOR$	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۰/۲۹۲	۰/۷۸
	تمرین	۱/۰۱	۰/۰۶		
$pP70S6K1^{Thr384}/P70S6K1$	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۱/۹۵	۰/۱۲
	تمرین	۰/۹۴	۰/۰۴		
$p4E\text{-}BP1^{Thr37/46}/4E\text{-}BP1$	کنترل	۱/۰۰	۰/۰۲	۰/۷۷۰	۰/۴۸
	تمرین	۰/۹۷	۰/۰۴		

Independent sample T test

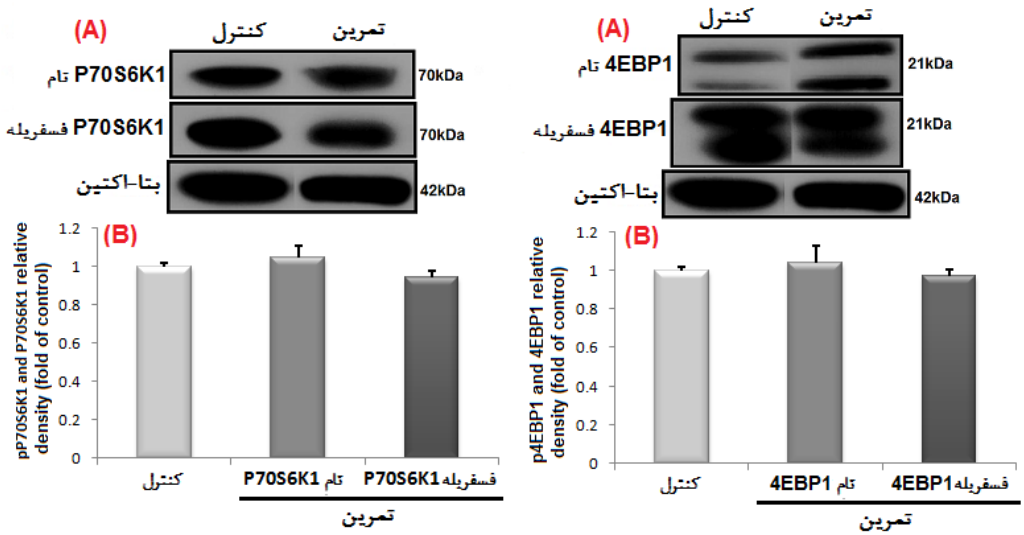


شکل ۱: مقایسه محتوای فرم‌های تام و فسفریله پروتئین‌های **AKT1** و **mTOR** در گروه‌های مورد مطالعه.

(A) تصاویر وسترن‌بلات پروتئین‌های AKT1 و mTOR و بتا-اکتین به عنوان کنترل داخلی در بافت عضله اسکلتی FHL. (B) نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان دهنده مقادیرکمی شده باندهای پروتئین AKT1 و mTOR در مقابل کنترل داخلی (بتا-اکتین) که به صورت چند برابر از گروه کنترل ارائه شده است.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]



شکل ۲: مقایسه محتوای فرم‌های تام و فسفریله پروتئین‌های P70S6K1 و 4EBP1 در گروه‌های مورد مطالعه.

(A) تصاویر وسترن‌بلات پروتئین‌های P70S6K1 و 4EBP1 و بتا-اکتین به عنوان کنترل داخلی در بافت عضله اسکلتی FHL. (B) نمودار ستونی (میانگین و انحراف استاندارد) نشان دهنده‌ی مقادیرکمی شده باندهای پروتئین P70S6K1 و 4EBP1 در مقابل کنترل داخلی (بتا-اکتین) که به صورت چند برابر از گروه کنترل ارائه شده است.

بحث

نتایج تفاوت معناداری را به دنبال ۸ هفته فعالیت ورزشی استقامتی بین گروه‌های کنترل و تمرین در محتوای پروتئین‌های تام و فسفوریلاسیون AKT1، mTOR، P70S6K1 و 4E-BP1 در عضله اسکلتی FHL پژوهش نشان نداد. تمرینات ورزشی استقامتی می‌تواند عملکرد عضلات و ظرفیت تمرینات را بهبود بخشد. تولید قدرت عضلانی اسکلتی با توانایی انجام وظایف زندگی روزمره همراه است؛ افزایش ظرفیت فعالیت ورزشی می‌تواند بیماری و مرگ‌ومیر زود هنگام را معکوس کند و از این بیماری‌ها جلوگیری کند. این روابط نشان می‌دهد که انجام فعالیت ورزشی منظم هوازی می‌تواند کیفیت زندگی را بهبود بخشد که با افزایش ظرفیت عملکرد و کاهش خطر ابتلا به بیماری در بزرگسالان همراه است (۱۸). به‌طور خلاصه، این مشاهدات، انگیزه برای پزشکان و دانشمندان را فراهم می‌آورد تا فعالیت ورزشی استقامتی با شدت‌های مشخص را به‌عنوان یک نسخه موثر برای افزایش توده عضلانی اسکلتی و ظرفیت عملکردی، در نظر بگیرند. تمرینات ورزشی استقامتی برای بهبود سلامت قلب و عروق مناسب است؛ با این حال، اثرات آن بر روی گردش پروتئین‌ها جهت سنتز پروتئین و هیپرتروفی توده عضلانی اسکلتی کمتر روشن است (۱۹). در تحقیقی لندبرگ و همکاران (۲۰۱۲) به بررسی تاثیر فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی بر محتوای پروتئین mTOR در جایگاه سرین ۲۴۴۸ و P70S6K در جایگاه ترئونین ۳۸۹ پرداختند. نتایج تفاوت معنی‌داری را در محتوای فسفوریلاسیون پروتئین‌های mTOR و P70S6K به‌دنبال هر دو فعالیت ورزشی نشان نداد. این محققان بیان کردند فعالیت ورزشی استقامتی پاسخ‌های مولکولی عضلانی اسکلتی را به نسبت تمرینات مقاومتی تغییر می‌دهد (۲۰). نتایج تحقیق لندبرگ و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا می‌باشد. در هر دو تحقیق محتوای پروتئین mTOR و P70S6K تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. عوامل زیادی می‌تواند تاثیرگذار باشد که یکی از مهم‌ترین این عوامل شدت فعالیت ورزشی می‌باشد.

از دیدگاه مولکولی، فعالیت ورزشی استقامتی با شدت بالا (به عنوان مثال، تناوبی) در مقایسه با تمرین استقامتی با شدت پایین (یعنی تداومی)، ممکن است سیگنالینگ‌های مولکولی را فعال کند. به‌عنوان مثال، نشان داده شده است که فعالیت تنظیم‌کننده‌های منفی سنتز پروتئین، مانند AMPK و 4E-BP1، با تمرین استقامتی با شدت پایین افزایش می‌یابد (۲۱).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

AMPK می‌تواند از طریق فعال کردن کمپلکس TSC1/2 مسیر mTOR را غیرفعال کند و این امر منجر به کاهش سنتز پروتئین می‌شود. البته بعضی از مطالعات نیز گزارش کرده‌اند که ایزوفرم کاتالیزوری AMPK-a1، که ظاهراً نقش مهمی در مهار mTORC1 دارد، ممکن است به ترتیب با شدت تمرین استقامتی بالاتر فعال شود (۲۲،۲۳).

افزایش فعالیت P70S6K که بیشترین اثر دهنده مسیر سیگنالینگ mTOR است، با افزایش سنتز پروتئین و توده عضلانی در هر دو حیوان و انسان ارتباط دارد. نتایج تحقیق حاضر به‌دنبال تمرینات ورزشی استقامتی نتوانست سطوح پروتئین P70S6K را تغییر دهد. عوامل بسیار مهمی می‌تواند تاثیرگذار باشد که می‌توان به نوع فعالیت ورزشی نیز اشاره کرد. نشان داده شده است که فعالیت ورزشی مقاومتی منجر به هایپرتروفی از طریق مسیر AKT/mTOR/P70S6K1 می‌شود. البته مدت زمان فعالیت ورزشی نیز عامل بسیار مهم دیگری است که نشان داده شده است که سازگاری طولانی مدت به تمرینات ورزشی منجر به تغییر سطوح پروتئین‌های عضلانی خاص می‌شود. این سازگاری در طی هر نوع فعالیت ورزشی منجر به فعال شدن یا مهار شدن رخدادهای مولکولی می‌شود که بسته به ماهیت فعالیت ورزشی می‌تواند باعث سنتز یا تجزیه پروتئین شود (۲۰). از طرفی دیگر آزمودنی‌های تحقیق حاضر مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند و این بیماری پتانسیل دارد که هموستاز پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد. به طور خاص، در افراد دیابت نوع ۲ مقاومت به انسولین وجود دارد که این امر منجر به اختلال در سنتز پروتئین و سوخت‌وساز از طریق مسیر PI3K/AKT1 می‌شود؛ بنابراین، اختلال سیگنالینگ انسولین می‌تواند انتقال اسیدآمینه به داخل سلول‌های عضلانی و سنتز پروتئین عضله را کاهش دهد. از طرفی کنترل نکردن دیابت نوع ۲ در افراد، به طور قابل‌توجهی میزان سنتز پروتئین عضلانی پایه را تحت تأثیر قرار خواهد داد و تجزیه پروتئین را افزایش می‌دهد (۲۴).

در مقابل در تحقیقی مسچر و همکاران (۲۰۱۱) به بررسی تمرین استقامتی بر محتوای تام و فسفوریلاسیون پروتئین‌های AKT، mTOR و P70S6K1 پرداختند. نتایج افزایش معنی‌داری را در محتوای فسفوریلاسیون پروتئین‌های mTOR (جایگاه سرین ۲۴۴۸) و P70S6K (جایگاه ترئونین ۳۸۹) در ۹۰ تا ۱۸۰ دقیقه بعد از فعالیت ورزشی نشان داد؛ اما این تفاوت در محتوای پروتئین AKT (سرین ۴۷۳) معنی‌دار نبود. این یافته‌ها نشان داد که در ساعات اول ریکاوری پس از تمرین، سنتز پروتئین به تدریج افزایش می‌یابد. علاوه بر این، تحریک مسیر سیگنالینگ mTOR ممکن است حداقل بخشی از مسئولیت این سنتز بالای پروتئین باشد (۲۵). نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق حاضر درباره پروتئین AKT در یک راستا می‌باشد زیرا در هر دو تحقیق محتوای پروتئین AKT تغییر معنی‌داری نیافته است؛ اما در مورد دو پروتئین mTOR و P70S6K1 در یک راستا نمی‌باشد؛ زیرا در تحقیق حاضر محتوای این دو پروتئین تغییر معنی‌داری نیافته است و این در حالی است که در تحقیق مسچر و همکاران افزایش معنی‌داری یافته است. به خوبی مشخص شده است که مسیر فعال شدن AKT مسیر اصلی برای فعال کردن کمپلکس mTOR و سنتز پروتئین است. اما در تحقیق مسچر و همکاران محتوای پروتئین mTOR افزایش معنی‌داری داشته است و این در صورتی است که محتوای AKT تفاوت معنی‌داری نداشته است، پس نمی‌توان گفت که پروتئین AKT منجر به فعال‌شدن mTOR شده است. mTOR از مسیرهای مختلفی می‌تواند فعال شود اما به‌طور کامل مشخص نشده است که تمرینات ورزشی از کدام مسیر باعث فسفوریله و فعال شدن mTOR می‌شود (۲۶). یکی از مسیرهای پشنهاد شده مسیر IGF-1/PI3K/AKT است که با توجه به نتایج تحقیق حاضر و مسچر و همکاران که منجر به فعال شدن AKT نشد مورد تردید است (۲۷). نظریه که به تازگی ارائه شده است نظریه گیرنده‌های مکانیکی در سطح سلول مانند انتگرین، دسیتروفن و کانال‌های فعال‌شده از طریق کشش است. بنابراین، می‌توان گفت که فعالیت ورزشی با تاثیر بر بعضی از پروتئین‌ها و مکانیسم‌ها می‌تواند به صورت مستقل منجر به فعال‌شدن mTOR شود (۲۸). با این حال باید مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

در تحقیقی شوالم و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی تاثیر فعالیت ورزشی استقامتی با شدت پایین و زیاد بر روی پروتئین‌های AKT و 4E-BP1 در عضله اسکتی پهن بیرونی مردان پرداختند. نتایج تفاوت معنی‌داری را در محتوای پروتئین AKT در جایگاه سرین ۴۷۳ و ترئونین ۳۰۸ در شدت‌های کم و زیاد نشان داد. اما محتوای پروتئین 4E-BP1 فقط در شدت بالا تفاوت معنی‌داری داشت و در شدت پایین تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (۲۹). نتایج تحقیق حاضر در اندازه‌گیری پروتئین 4E-BP1 با نتایج شوالم و همکاران در فعالیت ورزشی استقامتی با شدت پایین در یک راستا است. همان‌طور که از نتایج هر دو مطالعه مشاهده می‌شود شدت فعالیت ورزشی عامل بسیار مهمی در میزان پروتئین 4E-BP1 می‌تواند باشد. به طور خاص، انقباض شدید و کوتاه مدت باعث افزایش هیپرتروفی عضلانی و قدرت می‌شود، در حالی‌که فعالیت طولانی مدت، انقباضی ضعیف با افزایش تراکم میتوکندری و افزایش مقاومت در برابر خستگی همراه است. در این راستا بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ پاسخگو هستند و در سازگاری در عضلات اسکلتی انسان دخالت دارند. از طرفی دیگر مشخص شده این که مکانیزم‌های سیگنالینگ در عضله با شروع انقباض و در دقیقه یا ساعت اولیه پس از پایان تمرین تعدیل می‌شوند (۳۰). در کل مکانیزم‌های مکانوترنسداکشن (Mechanotransduction) (هدایت مکانیکی) مجموعه‌ای پیچیده از حوادث است که محرک‌های مرتبط شده به انقباض را به پاسخ های بیولوژیکی در عضلات اسکلتی تبدیل می‌کند (۳۱).

نتیجه‌گیری

در نهایت، نتایج تحقیق حاضر به‌دنبال هشت هفته فعالیت ورزشی استقامتی نتوانست سطوح پروتئین‌های مسیر mTORC1 را هم در فرم تام و هم فرم فسفوریلاسیون تغییر دهد. این احتمالاً می‌تواند به‌دلیل شرایط برنامه ورزشی انجام شده از حیث شدت یا مدت زمان فعالیت ورزشی باشد. هم‌چنین زمان اندازه‌گیری محتوای پروتئین‌های تحقیق حاضر به دنبال فعالیت ورزشی استقامتی نیز بسیار مهم می‌باشد؛ زیرا بعضی از مطالعات بلافاصله یا چند ساعت بعد از اتمام فعالیت ورزشی استقامتی محتوای پروتئین‌های مسیر mTORC1 را اندازه‌گیری کرده‌اند. بنابراین، با توجه به نتایج تحقیق حاضر برای سنتز پروتئین و/یا هیپرتروفی عضلانی برای افراد دیابت نوع ۲ باید برنامه تمرینی با شدت، مدت زمان و نوع (به‌عنوان مثال، ترکیبی از فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی) مناسبی در نظر گرفته شود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی می‌باشد که در دانشگاه شیراز و دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود. در ضمن هزینه‌های این تحقیق توسط نویسندگان این مقاله تامین شده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Biglari S, Biglari S, Gaeini AA, Kordi MR, Afousi AG. ***The Effect of 8 Weeks High-intensity Interval Training on Myostatin and Follistatin Gene Expression in Gastrocnemius Muscle of the Rats***. Majallah Danishgah Ulum Pizishki Arak 2018; 21(1): 1-10.

2-Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. ***Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy***. FEBS J 2013; 280(17): 4294-314.

3-Lipton JO, Sahin M. ***The neurology of mTOR***. Neuron 2014; 84(2): 275-91.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

4-Rivas DA, Lessard SJ, Coffey VG. ***mTOR function in skeletal muscle: a focal point for overnutrition and exercise***. Appl Physiol Nutr Metab 2009; 34(5): 807-16.

5-Hoppeler H, Baum O, Lurman G, Mueller M. ***Molecular mechanisms of muscle plasticity with exercise***. Comprehensive Physiology 2011; 1(3): 1383-412.

6-Klossner S, Durieux AC, Freyssenet D, Flueck M. ***Mechano-transduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK***. Eur J Appl Physiol 2009; 106(3): 389-98.

7-Hansen D, De Strijcker D, Calders P. ***Impact of Endurance Exercise Training in the Fasted State on Muscle Biochemistry and Metabolism in Healthy Subjects: Can These Effects be of Particular Clinical Benefit to Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin-Resistant Patients?*** Sports Med 2017; 47(3): 415-28.

8-Coffey VG, Jemiolo B, Edge J, Garnham AP, Trappe SW, Hawley JA. ***Effect of consecutive repeated sprint and resistance exercise bouts on acute adaptive responses in human skeletal muscle***. American J Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiol 2009; 297(5): R1441-51.

9-Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Apró W, Calbet JA, Holmberg HC, et al. ***Endurance exercise enhances the effect of strength training on muscle fiber size and protein expression of Akt and mTOR***. PLoS One 2016; 11(2): e0149082.

10- Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. ***Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1α in human skeletal muscle***. J Appl Physiol 2009; 106(3): 929-34.

11- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. ***American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise.*** Medi Sci In Sports Exer 2011; 43(7):1334-59.

12- Safhi MM, Anwer T, Khan G, Siddiqui R, Moni Sivakumar S, Alam MF**. *The combination of canagliflozin and omega-3 fatty acid ameliorates insulin resistance and cardiac biomarkers via modulation of inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats.*** Korean J Physiol & Pharmacology 2018; 22(5): 493-501.

13- Khalili A, Nekooeian AA, Khosravi MB. ***Oleuropein improves glucose tolerance and lipid profile in rats with simultaneous renovascular hypertension and type 2 diabetes***. J Asian Nat Products Res 2017; 19(10): 1011-21.

14- Burniston JG. ***Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity controlled endurance exercise***. Proteomics 2009; 9(1): 106-15.

15- Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, de Moraes C. ***Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/-mice: role of***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

aerobic exercise training. Am J Cardiovascular Dis 2017; 7(2): 64-71.

16- Zarei F, Shadmehri S, Daryanoosh F, Sherafati Moghadam M, Mahmoodi MT. ***The effect of eight weeks of high-intensity interval training (HIIT) on the serum levels of chemerin, omentin-1 and apelin on overweight female Sprague-Dawley rats.*** JSSU 2018; 26(6): 473-82.

17- Khani M, Motamedi P, Dehkhoda MR, Nikukheslat SD, Karimi P**.** ***Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1α content and endurance exercise performance in rats***. J Int Soc Sports Nutr 2017; 14(1): 11.

18- Crane JD, MacNeil LG, Tarnopolsky MA**.** ***Long-term aerobic exercise is associated with greater muscle strength throughout the life span.*** J Gerontol Series A: Biol Sci Med Sci 2013; 68(6): 631-8.

19- Konopka AR, Harber MP. ***Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training***. Exer Sport Sci Rev 2014; 42(2): 53-61.

20- Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T, Tesch PA. ***Aerobic exercise alters skeletal muscle molecular responses to resistance exercise.*** Med & Sci Sports Exerc 2012; 44(9): 1680-8.

21- Rose AJ, Bisiani B, Vistisen B, Kiens B, Richter EA. ***Skeletal muscle eEF2 and 4EBP1 phosphorylation during endurance exercise is dependent on intensity and muscle fiber type***. American J Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2009; 296(2): R326-33.

22- Hahn-Windgassen A, Nogueira V, Chen CC, Skeen JE, Sonenberg N, Hay N. ***Akt activates the mammalian target of rapamycin by regulating cellular ATP level and AMPK activity***. J Biol Chem 2005; 280(37): 32081-9.

23- Fyfe JJ, Loenneke JP. ***Interpreting Adaptation to Concurrent Compared with Single-Mode Exercise Training: Some Methodological Considerations***. Sports Med 2018; 48(2): 289-97.

24- Gougeon R, Morais JA, Chevalier S, Pereira S, Lamarche M, Marliss EB. ***Determinants of whole-body protein metabolism in subjects with and without type 2 diabetes***. Diabetes care 2008; 31(1):128-33.

25- Mascher H, Ekblom B, Rooyackers O, Blomstrand E. ***Enhanced rates of muscle protein synthesis and elevated mTOR signalling following endurance exercise in human subjects***. Acta Physiologica 2011; 202(2): 175-84.

26- Spangenburg EE, Le Roith D, Ward CW, Bodine SC. ***Functional insulin like growth factor receptor is not necessary for load induced skeletal muscle hypertrophy***. J Physiol 2008; 586(1): 283-91.

27- Philp A, Hamilton DL, Baar K. ***Signals mediating skeletal muscle remodeling by resistance exercise: PI3-kinase independent activation of mTORC1***. J Appl Physiol 2010; 110(2): 561-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

28- Pankov R, Cukierman E, Clark K, Matsumoto K, Hahn C, Poulin B, Yamada KM. ***Specific β1 integrin site selectively regulates Akt/protein kinase B signaling via local activation of protein phosphatase 2A.*** J Biol Chem 2003; 278(20): 18671-81.

29- Schwalm C, Jamart C, Benoit N, Naslain D, Prémont C, Prévet J, et al. ***Activation of autophagy in human skeletal muscle is dependent on exercise intensity and AMPK activation***. FASEB J 2015; 29(8): 3515-26.

30- Coffey VG, Pilegaard H, Garnham AP, O'Brien BJ, Hawley JA. ***Consecutive bouts of diverse contractile activity alter acute responses in human skeletal muscle.*** J Applied Physiology 2009; 106(4):1187-97.

31- Camera DM, Edge J, Short MJ, Hawley JA, Coffey VG. ***Early time course of Akt phosphorylation after endurance and resistance exercise***. Med Sci Sports Exer 2010; 42(10):1843-52.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 12 | Mar 2019
Received: 23 Jun 2018
Accepted: 17 Jan 2019

The effect of 8 weeks endurance exercise on the content of total and phosphorylated AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in skeletal muscle FHL of rats with type 2 diabetes

Saeedeh Shadmehri[2], Mohammad Sherafati Moghadam[2], Farhad Daryanoosh[†3], Shiva Jahani Golbar[1], Nader Tanideh[4]

Original Article

Introduction: The mTOR pathway in skeletal muscle plays a very important role in the protein synthesis process, which plays a very important role in proteins. The role of endurance exercise has not yet been studied in this important pathway in protein synthesis in people with type 2 diabetes. The purpose of the present study was to investigate the effect of 8 weeks endurance training on the content of total and phosphorylated AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in skeletal muscle FHL of rats with type 2 diabetes.

Methods: In this experimental study, 16 Sprague-Dawely male rats with average weight of 270±20 were selected and randomly divided into two groups: control (n=8) and endurance training (n=8). The training group exercised according to the training program 4 days a week for 8 weeks. While the control group had no training program. T-test and SPSS V-19 were used to analyze the data.

Results: There was not observed any significant difference in the content of total (P=0.58) and phosphorylated (P=0.33) AKT1, total (P=0.47) and phosphorylated (P=0.78) mTOR, total (P=0.24) and phosphorylated (P=0.12) P70S6K1 and total (P=0.45) and phosphorylated (P=0.48) 4E-BP1 proteins in the endurance training group compared to the control group.

Conclusion: Endurance training for 8 weeks could not increase the total and phosphorylated content proteins of the present study; therefore, it cannot lead to protein synthesis or muscle hypertrophy through mTORC1 pathway.

Keywords: Endurance Exercise, Skeletal Muscle, Type 2 Diabete.

Citation: Shadmehri S, Sherafati Moghadam M, Daryanoosh F, Jahani Golbar SH, Tanideh N. **The effect 8 weeks of endurance exercise on the content of total and phosphorylated AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in skeletal muscle FHL of rats with type 2 diabetes.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 26(12): 1063-74

[1]Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahr-e Ray Branch, Tehran, Iran.

[2]Hashtgerd Branch, Islamic Azad University, Alborz, Iran.

[3]Department of Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, University of Shiraz, Iran.

[4]Stem Cell and Transgenic Research Center, Pharmacology Department, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

.***Corresponding author: Tel:** 09173014032, **email:** daryanoosh@shirazu.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i12.663]