نقش ورزش ملایم در توقف سیگنال‌دهی NF-kB و فعال‌سازی SIRT1-AMPK-PGC1a Axis برای کاهش روند افت عضله در موش‌های دیابتی نوع db/db

مکانیسم تمرینات ورزشی ملایم (Ex) در کاهش روند افت عضلات مبتلایان به دیابت موثر است. ما تأثیر تمرینات ورزشی ملایم بر روی فاکتور هسته‌ای ناشی از دیابت (NF-kB) و اختلال عملکرد میتوکندری را مورد بررسی قرار دادیم. اندازه عضلات اسکلتی و لاغری مسیرهای سیگنال‌دهی در موش‌های db/db مبتلا به دیابت نوع 2 با یا بدون انجام تمرین ورزشی ملایم مورد بررسی قرار گرفت (5/2 متر بر دقیقه، 1 ساعت در روز، 5 روز در هفته و در مجموع 8 هفته). تمرینات ورزشی موجب کاهش سطح سرمی لپتین، MCP-1 و مقاومت در موش‌های db / db+Ex می‌شود اما نشانه‌های مقاومت در برابر انسولین از جمله هایپرگلیسمی، هایپرانسولینمی و اختلال در تحمل گلوکز را کاهش نمی‌دهد. تمرینات ورزشی ملایم مانع از افت توده عضلانی قدامی و عضلات gastrocnemius در موش‌های db / db+Ex می‌شود. متوسط مقطع عرضی عضله قدامي در موش‌هاي db / db+Ex به طور معني‌داري نسبت به موش‌هایی که تمرین نکردند افزایش داشت (830.6 در برابر 676.5 میکرومترمربع). مهار پروتئین Polyubiquitination مرتبط با MuRF-1 و K48 در موش‌های db / db+Ex مشاهده شد. تمرینات ورزشی موجب کاهش فعال‌سازی IkBa / NFkB و کاهش IL-6، TNFa، F4 / 80 (نشانگر ماکروفاژ) در سطح mRNA در موش‌های db / db+Ex در مقایسه با موش‌هایی که تمرین نکردند می‌شود. تمرینات ورزشی تأثیری در فسفوریلاسیون FoxO3a و تنظیم کننده Upstream آن Akt نداشت. تمرینات ورزشی موجب افزایش میزان SIRT1 و PGC1a و AMPKa و فعالیت‌های پیچیده IV میتوکندری و ژن‌های کنترل شده درگیر در بیوژنز و عملکرد میتوکندری شامل Nof1، Tfam، و تجمع میتوکندری I-V می‌گردد. در نتیجه، تمرین ورزشی ملایم می‌تواند مانع از سیگنال‌دهی NFkB و فعال‌سازی SIRT1-AMPKa-PGC1a شود و در نتیجه روند لاغری عضله در دیابت نوع 2 را کاهش دهد.

کلمات کلیدی: MuRF-1، ورزش ملایم، سیگنال‌دهی NF-kB، بیوژنی و عملکرد میتوکندری، موش db/db مبتلا به دیابت

مقدمه

برخی از اختلالات متابولیک مانند دیابت و چاقی، در افزایش لاغری عضلانی و کاهش توده عضلات اسکلتی نقش دارند. مشخص شده است که فعال مسیرهای پروبیوتیک ubiquitin-proteasome ناشی از التهاب مزمن در لاغری عضلانی دخیل هستند. یکی از لیاگازهای عضلانی MuRF-1 است که یک تنظیم‌کننده مهم برای تجزیه پروتئین در ماهیچه اسکلتی است. فاکتورهای تراریختگی نظیر NF-kB و FoxO3a به داخل هسته عضله انتقال می‌یابند و سپس فعالیت‌های تراریختگی را به طور مرتب تنظیم می‌کند. این نشان می‌دهد که مهار مسیرهای NF-kB و / یا FoxO3a برای جلوگیری از لاغری عضلانی امیدوار کننده است. علاوه بر این، اختلال میتوکندری همراه با واکنش پذیری بیش از حد گونه‌های اکسیژن به افزایش استرس اکسیداتیو کمک می کند (Zorov و همکاران، 2014) که منجر به اختلال در عملکرد عضلات اسکلتی می‌شود و در از دست دادن توده عضلانی تسریع ایجاد می‌کند که در بسیاری از بیماری‌ها مانند عدم مصرف / عدم فعالیت، دیابت، سرطان و سارکوپنی دیده می‌شود (رومانلو و ساندری، 2015؛ جوزف و همکاران، 2016). بنابراین، بازسازی عملکرد میتوکندری برای حفظ عضله اسکلتی، امری حیاتی است.

اثرات مفید تمرینات ورزشی هوازی در رابطه با افت عضلات به طور گسترده شناخته شده است (شورت و همکاران، 2004؛ کالیانی و همکاران، 2014). تا کنون تنها چند در مورد اثرات مفید تمرین هوازی در سلامت عضلات اسکلتی، به ویژه عضله پروتئولیز، در مدل‌های دیابت مطالعه انجام شده است. تمرینات ورزشی هوازی ناشی از اصلاح MuRF-1 بوده است و با این حال تمرین ورزشی لاغری را مدوله می‌کند و مسیرهای سیگنال‌دهی در دیابت هنوز معلوم نیست. در موش‌های db / db ورزش با شدت بالا (15 متر در دقیقه برای 30 دقیقه به مدت 12 هفته) با افزایش سطح کورتیزول پلاسما ارتباط داشت (سنوت و همکاران، 2008) که یک هورمون کاتابولیک درگیر در فعال‌سازی پروتئین است و به همین دلیل، ورزش مداوم مناسب برای جلوگیری از لاغری عضلات در دیابت نوع 2 است.

در مطالعه حاضر موش db/ db، که مدلی چاق و مبتلا به دیابت نوع 2 است برای بررسی اثرات تمرین ورزشی در بهبود MuRF-1 و تنظیم تراریختگی NF-kB و FoxO3a مورد استفاده قرار گرفت. علاوه بر این، ما بررسی کردیم که آیا تمرینات ورزشی می-توانند SIRT1-AMPKa-PGC1a (SIRT1-AMPKa-PGC1a) و روند عملکرد میتوکندری را تنظیم کنند یا خیر. ما فرض کردیم که تمرینات ورزشی ملایم می‌تواند روند فعال‌سازی NF-kB و ترویج سازگاری‌های میتوکندری را کاهش دهد و به این ترتیب از تخریب پروتئین موجود در عضله اسکلت در دیابت نوع 2 پیشگیری نماید.

مواد و روش‌ها

مواد

پادتن‌های اولیه: آکت (# 9272)، فسفوکت (4056 #) (Thr308)، FoxO3a (# 2497)، فسفو فاکسووا ((9466 #) (Ser253، AMPKa (# 2603)، فسفو (2535 #) (Thr172) AMPKa، IkBa (# 4814)، فسفر- IkBa (2859 #) (Ser32))، پلیوویکیتین K48-linkage (# 4289)، NF-kB p65 (# 4764)، فسفو-NF-kB p65 (Ser563) (# 3033) و SIRT1 (# 3931) از Cell Signaling خریداری شده است (Danvers، MA، ایالات متحده). PGC1a (ab54481) از Abcam خریداری شد (کمبریج، MA، ایالات متحده). MuRF-1 (sc-398608) و GAPDH (sc-47724) از سانتا کروز بیوتکنولوژی خریداری شد (دالاس، TX، ایالات متحده آمریکا). Antirabbit بز (# 7074) و ضد موش اسب (شماره 7076) و پادتن-های ثانویه از سیگنالینگ سلول خریداری شده است (Danvers، MA، ایالات متحده).

حیوانات آزمایشگاهی

آزمایش‌های حیوانی از سوی سازمان حمایت از حیوانات و مراقبت های حیوانی تایوان مورد تأیید قرار گرفته است (تایید شماره: 105017). تعداد 24 موش db/db با سن 4 هفته-ای مورد آزمایش قرار گرفتند که از مرکز ملی حیوانات آزمایشگاهی خریداری شده بودند (تایپه، تایوان). دو یا سه موش در هر قفس در یک مرکز حیوانی با دمای 20 درجه و رطوبت 5٪ با شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و رژیم غذایی نگهداری شدند. وزن بدن

به صورت هفتگی اندازه گیري شد. در سن 5 هفته، 12 موش با میانگین متوسط انتخاب شدند و برای 8 هفته مجبور به انجام ورزش مداوم شدند. حیوانات بیهوش شده با تزریق داخل صفاقی انسولین (1500 میلی گرم / 1 کیلوگرم BW) پس از آن بین ساعات 10 تا 12 قبل از ظهر از بین برده شدند. خون موش‌ها بصورت شبانه در لوله‌های غیر heparinized جمع آوری شده است. سرم با سانتریفوژ با سرعت 3000 دور در دقیقه به مدت 15 دقیقه جدا شد و در دمای 20 درجه ذخیره شد. عضلات مرطوب جدا شده و به طور خلاصه با PBS شستشو داده شدند و سپس مایع اضافی خشک کردیم و بر روی ترازوی دیجیتالی وزن گذاشتیم. عضلات قدامي با 4٪ پارافرمالدهید ثابت شدند و عضلات گاستروکنمیوس در دمای 80 درجه برای ادامه تحلیل و بررسی‌ها نگهداری شدند.

تمرین ورزشی ملایم

تمرین ورزشی ملایم که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است تا نشان دهیم که این روند باعث کاهش بیماری-های کلیوی ناشی از دیابت، کرونر، اختلال عملکرد عروق، و اختلال عملکرد اندام قلبی عروقی در موش‌های db/db می‌گردد. هشت هفته تمرین مداوم (5.2 متر در دقیقه، 1 ساعت در روز و 5 روز در هفته به مدت 8 هفته) از 5 هفتگی آغاز شده است. در طول هفته اول، موش‌ها روی یک تردمیل موتوری (30 دقیقه با شیب 0 درجه) قرار گرفتند و مدت زمان ورزش به تدریج افزایش یافت و از 30 دقیقه به 1 ساعت (با شیب 0 درجه) رسید. موش‌های db/db و m/m روی تردمیل و برای همین مدت زمانی، ساکن قرار گرفتند.

آزمایش تحمل گلوکز داخل صفاقی (IPGTT) و نشانگرهای بیولوژیکی اندازه‌گیری سرم

آزمایش IPGTT (با 6 گروه) 2 روز بعد از آخرین ورزش انجام شد. موش‌هایی که کل شب چیزی نخورده بودند (12 ساعت) از طریق تزریق داخل صفاقی گلوکز دریافت کردند (1 گرم بر کیلوگرم وزن بدن). نمونه‌های خون با تکان دادن دم در 0، 15، 30، 60 و 120 دقیقه پس از دریافت گلوکز گرفته شد. سطح قند خون با ACCU-CHEK اندازه‌گیری شد (روشه، بازل،

سوئیس). دو روز بعد، این موش‌ها کشته شدند تا بافت آنها از بدنشان جدا شود. سرم انسولین، لپتین، MCP-1، مقاومت، IL-6 و TNFa اندازه گیری شد.

بافت‌شناسی عضلانی اسکلتی

بلوک‌های عضله قدامي تیبیایی جایگزین از موش‌های db/db و m/m و گروه های db / db+Ex (4 گروه) به بخش‌های 5 میکرومتری تقسیم شدند و با hematoxylin-eosin رنگ آمیزی شدند. تصاویر زیر با یک میکروسکوپ و دوربین دیجیتالی (Olympus، Tokyo، ژاپن) به دست آمده است. متوسط CSA عضله قدامي تیبیالیس (3 تصاویر تصادفی انتخاب شده در هر حیوان) با استفاده از نرم‌افزار ImageJ با دقت و 20–45 فیبر در هر تصویر شمارش شدند.

تحلیل وسترن بلوت

عضلات Gastrocnemius به قطعات کوچک تقسیم شده و در بافر یخ خشک RIPA که حاوی 1 میلی مول فلوئورید فنیل متیل سولفونیل و کوکتل مهار کننده پروتئاز است نگهداری شد (Millipore، Billerica، MA، ایالات متحده). کل پروتئین در هموگلوبین با روش رنگ آمیزی برادفورد اندازه گیری شد (Bio-Rad، Hercules، CA، ایالات متحده). عضلات گاستروکنمیوس با استفاده از SDS-PAGE، به غشاء نیتروسلولز انتقال داده شده و با انکوباتور پادتن‌های مناسب در مسیرهای پروتئینی با استفاده از کیت شیمیاییومینسانس (Millipore، Billerica، MA، ایالات متحده) اندازه‌گیری شده و با استفاده از LAS-4000 mini تصویربرداری بیولوژیک شدند (GE HealthCare Life Sciences، پیتسبورگ، PA، ایالات متحده).

استخراج RNA و PCR حقیقی

کل RNA از عضله گاستروکنیمیس با استفاده از روش Trizol / chloroform استخراج شد و توسط NanoDrop اندازه‌گیری شده است. کل RNA (1 میکرو گرم) با استفاده از کیت سنتز cDNA به صورت معکوس به cDNA ها تراریخته شدند. PCR واقعی با استفاده از کیت SYBR اندازه‌گیری شد. واکنش PCR شامل اجزای زیر است: هر پرایمر در غلظت 10 میکرومولار، قالب

cDNA (16 نانوگرم)، و SYBR مخلوط شده و در 40 سیکل تفکیکی قرار گرفتند. هر نمونه cDNA به مدت 18 ثانیه به عنوان یک کنترل داخلی در هر اجرا برای تصحیح نمونه گنجانده شد تا به سطح نرمال mRNA برسد. این سطح نسبی از mRNA با استفاده از StepOnePlus مقدارسنجی شد (Applied Biosystems، Foster City، CA، ایالات متحده). میزان تغییرات با توجه به روش $\Delta\Delta CT$ محاسبه شده است. توالی‌های پرایمر در جدول 1 نشان داده شده است.

فعالیت سیتوکروم اکسیداز (مخلوط IV)

کسر میتوکندری خام از گاستروکنیموس استخراج شد (25 میلی گرم) و با استفاده از کیت جداسازی میتوکندری پستانداران (BioVision، Milpitas، CA، ایالات متحده آمریکا، کاتالوگ # K288) طبق دستورالعمل سازنده انجام شده است. غلظت پروتئین با روش رنگ آمیزي برادفورد (Bio-Rad، هرکول، CA، ایالات متحده) تعیین شد. عصاره میتوکندریا (5 میلی گرم) با سیتوکروم c مخلوط شد و سپس بلافاصله در 550 نانومتر برای 30 دقیقه در فاصله 30 ثانیه خوانده شد. فعالیت سیتوکروم اکسیداز بر اساس دستورالعمل های تولید کننده محاسبه شد (BioVision، Milpitas، CA، ایالات متحده، فروشگاه # K287).

تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از SEM تحلیل شدند. با استفاده از ANOVA و ارزیابی‌های post hoc و روش Student-Newman-Keuls به مقایسه تفاوت‌های آماری در میان گروه‌های db/db، m/m و db/db+Ex پرداخته‌ایم (SigmaPlot 12.0، San Jose، CA، ایالات متحده). حروف کوچک نشانگر وجود تفاوت قابل توجه بین گروه‌ها است. آزمون t مورد استفاده قرار گرفت تا تفاوت‌های آماری بین گروه‌های db / db و db/db+Ex (SigmaPlot 12.0) تعیین گردد. مقدار P کمتر از 0.05 به لحاظ آماری بعنوان معنی دار بودن نتایج در نظر گرفته شد.

نتایج

تأثیر ورزش بر وزن بدن، گلوکز خون، انسولین، تحمل گلوکز و نشانگرهای بیولوژیکی سرم

وزن بدن در گروه‌های db/db و db/db+Ex بالاتر از وزن موش‌های m/m بوده است (شکل A1). افزایش گلوکز ناشتا و سطح انسولین سرم به میزان قابل توجهی در db / db و db / db+Ex در مقایسه با موش‌های m / m افزایش می‌یابد (شکل B1، C). تحمل گلوکز با محاسبهٔ ناحیه زیر منحنی (AUC) در طول IPGTT مورد بررسی قرار گرفت (شکل D1). اختلال تحمل گلوکز در گروه‌های db/db و db/ db+Ex در مقایسه با موش‌های m / m مشاهده شد (شکل D1، E). کاهش معنادار در سطح لپتین، MCP-1 و سطح مقاومت در موش‌های db / db پس از تمرین ورزشی ملایم در مقایسه با گروهی که ورزش نکردند مشاهده گردید (جدول 2). سطح لپتین، MCP-1 و مقاومت در موش‌های db / db+Ex به ترتیب با 8.6، 75 و 39 درصد پایین‌تر از موش‌های db/db بدون تمرینات ورزشی بوده است.

اثرات ورزش روی اندازه فیبر عضله، وزن عضلانی، MuRF-1 و یوبی کوئیتین

متوسط CSA عضله قدامي تیبیالیس به طور معنی داری در موش-های db/db نسبت به موش‌های m / m کاهش یافته است (شکل A2، B). متوسط CSA بعد از انجام حرکات ورزشی در موش های db / db به طور معنی داری افزایش یافت (شکل A2، B). وزن عضلانی عضلات قدامي و گاستروکنمیوس در موش‌های m/m بیشتر از موش-های db / db بود (شکل C2، D). در مقایسه با موش‌های db/db بدون انجام حرکات ورزشی، وزن عضلات قدامی و عضلات گاستروکنمیوس با 26 و 16 پس از تمرین ورزشی ملایم، افزایش یافت (شکل C2، D). سطوح پروتئین E3 ubiquitin-ligaase، MuRF-1، و ubiquitin (K48-linakage polyubiquitin) – پروتئین‌ها برای تعیین فعالیت سیستم، پروتئین‌های یوبی کوئیتین مورد استفاده قرار گرفت. افزایش میزان MuRF-1 و K48-linakage در موش‌های db/db بعد از انجام ورزش مداوم و ملایم مشاهده گردید (شکل E2، F).

تأثیر ورزش بر روی مسیرهای سیگنال‌دهی NF-kB و FoxO3a

فعال‌سازی IkBa از طریق فسفوریلاسیون باعث آزاد شدن و انتقال هسته فعال NF-kB شده و منجر به تنظیم ژن‌های دخیل در لاغری می‌گردد. فسفریلاسیون NF-kB و IkBa در موش‌های db/db+Ex به طور قابل توجهی در مقایسه با موش‌های db/db کاهش می‌یابد (شکل A3، B). ژنهای التهابی شامل IL-6 و TNFa با تمرینات ورزشی ملایم، کاهش قابل ملاحظه‌ای داشتند (شکل C3). علاوه بر این، سرکوب نشانگر ماکروفاژ F4 / 80 در سطح mRNA در موش‌های db / db+Ex مشاهده شد (شکل C3). ورزش روی سرم IL-6 و سطح TNFa در هر دو گروه تأثیری نداشت (شکل 3D). مولفهٔ FoxO3a نیز در تنظیم تراریختگی MuRF-1 نقش دارد. بین گروه های db / db و db / db+Ex در فسفرلیزاسیون FoxO3a و Akt تنظیم کننده تفاوتی مشاهده نشد (شکل E3، F).

تأثیر ورزش بر روی SIRT1-AMPKa-PGC1a و سازگاری میتوکندریایی

اختلال میلوتوکندری موجب تحریک سیگنال‌دهی کاتابولیک مسیرهای پروتئینی و سپس ترویج لاغری عضلانی اسکلتی مش-گردد. پارامترهای SIRT1، AMPKa و PGC1a، تنظیم کننده‌های اصلی متابولیسم انرژی هستند که برای افزایش عملکرد میتوکندری و بیوژنی ضروری می‌باشند. ورزش ملایم به طور قابل توجهی مقدار SIRT1 و PGC1a و فسفوریلاسیون AMPKa در موش‌های db / db+Ex را افزایش داد (شکل A4، B). زیرواحدهای Nrf1، Tfam، ترکیبی میتوکندری I-V در سطح mRNA و فعالیت پیچیدهٔ IV میتوکندری هستند که به طور قابل توجهی با انجام حرکات ورزشی افزایش یافت (شکل C-E4).

بحث و نتیجه‌گیری

با افزایش تجزیه پروتئین عضلات، اختلال در تنظیم هوموتاتیکتی توده عضلانی دیابتی‌ها بیشتر می‌شود. عوامل کاتابولیک مانند فعال‌سازی NF-kB و تولید غیرطبیعی سیتوکین‌های التهابی، مسیر پروتئولیتیک پروتئازوم یوبی کوئیتین را تحریک می‌نماید. تمرین هوازی منظم در طول روز در پیشگیری و درمان دیابت نوع 2 موثر شناخته شده است. مکانیسم تمرینات ورزشی هوازی در تنظیم روند تجزیهٔ پروتئین عضلانی در دیابتی‌ها هنوز نامفهوم باقی مانده است. در اینجا اثرات ورزش بر روی NF-kB و مسیرهای سیگنال-

دهی FoxO3a که در تنظیمات MuRF-1دخیل هستند مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر این، اثرات ورزش بر روی SIRT1، AMPKa، PGC1a، و ژن‌های مربوط به میتوکندری عضله نیز مورد بررسی قرار گرفتند. ما نشان دادیم که ورزش ملایم به طور موفقیت آمیز از لاغری عضلانی جلوگیری می‌کند و در نتیجه موجب کاهش تجزیه پروتئین در دیابتی‌ها می‌شود.

اثرات سودمند تمرینات ورزشی روی تردمیل در کاهش مقدار MuRF-1 و همچنین افزایش وزن عضلانی در مدل‌های جوندگان دیابتی در چندین مطالعه نشان داده شده است (چن و همکاران، 2011؛ استلر و همکاران، 2014). داده‌های ما با مطالعات قبلی سازگار است که نشان دادند ورزش از طریق سرکوب MuRF-1، مانع از تجزیه پروتئین ubiquitin در عضلات اسکلتی می‌گردد. برای درک بیشتر اثر ضد لاغری ورزش، سیگنال‌دهی NF-kB و سیتوکین‌های التهابی IL-6 و TNFa مورد بررسی قرار گرفتند. در اینجا، تمرینات ورزشی ملایم، سیگنال‌دهی NF-kB و ژنهای مرتبط با آن، IL-6 و TNFa در عضله اسکلتی موشهای db/db را متوقف نمودند. با این حال، تمرین ورزشی ملایم قادر به کاهش سطح IL-6 و TNFa نیست. ایمنی سازگاری سرکوب شده از جمله مهار ترشح سیتوکین در موش‌های db/db مشاهده شد که می‌تواند تغییرات در سطوح سرمی IL-6 و TNFa بین گروه‌های db/db و db/db+Ex را توضیح دهد. ورزش، روند فعال‌سازی NFkB را تحریک می‌کند، به خصوص با انجام ورزش شدید. به همین دلیل، موش‌های db / db وادار به انجام تمرینات ورزشی (5.2 متر در دقیقه، 1 ساعت در روز) شدند تا از فعال شدن سیگنال‌دهی NF-kB جلوگیری شود. در این زمینه، واکنش‌های التهابی دخیل در تخریب پروتئین، با انجام حرکات ورزشی تشدید نمی‌شوند. در مطالعه حاضر، ورزش ملایم در توقف سیگنال‌دهی NF-kB و تولید ژن‌های مربوط به التهاب موثر بوده است. همچنین، موش‌های db / db+Ex مقدار F4/80 کمتر و سطح پایین‌تری از MCP-1 دارند. فعال‌سازی NF-kB نقش بسیار مهمی در لاغری فیبری سریع دارد (وانگ و پسیس، 2013). کند کردن روند افت عضلات اسکلتی با ورزش ممکن است. از این رو، برای بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 که درگیر کاهش حجم عضلات هستند، انجام تمرینات ورزشی ملایم و مداوم توصیه می‌شود.

اعضای FoxOs عوامل مهم تراریختگی درگیر در تنظیم مقدار MuRF-1 هستند. در مطالعه حاضر، فسفریلاسیون FoxO3a و Akt آن، تحت تأثیر ورزش ملایم قرار نگرفتند. موش‌های db / db+Ex هنوز هایپرگلیسمی، هایپرانسولینمی، و اختلال تحمل گلوکز دارند و این نشان می‌دهد که ورزش قادر به بهبود حساسیت به انسولین در میان این موش‌ها نیست. این نتایج با مطالعات قبلی سازگار است که از همین برنامه تمرین ورزشی استفاده نموده بودند. در مجموع، داده‌های ما نشان می‌دهد که تاثیر مثبت تمرین ورزشی در سلامت عضلات اسکلتی به دلیل مهار التهاب NF-kB و مدیریت مستقیم حساسیت به انسولین در کل بدن است.

وجود SIRT1 از طریق مهار روند سیگنال‌دهی از قبیل AMPK، PGC-1a (پروتئین گیرنده پروتئینزاسیون گاما و پروتئینزاسیون فعال پروکسایزوم PPARa) موجب جلوگیری از فعال‌سازی NF-kB می‌گردد. در مطالعه حاضر، سرکوب سیگنال‌دهی NFkB به طور جزئی و از طریق تقویت تمرینات ورزشی میسر شد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند کاهش التهابات مانند ایزوفلاونها و فلاونولها باعث جلوگیری از لاغری عضلانی شده است که این امر ناشی از مهار NF-kB و فعال‌سازی SIRT1 در میوتیوب‌های C2C12 و عضلات موش‌های db/db می‌گردد. از این رو، محور SIRT1-AMPK-PGC1a ممکن است یک هدف درمانی برای کاهش التهاب در عضله اسکلتی باشد.

با افزایش لاغری عضلانی و کاهش روند عضله‌سازی، اختلال در عملکرد میتوکندری بیشتر می‌شود. اختلال در عملکرد میتوکندری اغلب در عضلات اسکلتی مبتلایان به دیابت نوع 2 مشاهده می‌گردد و پیشنهاد میشود که به بیماران کمک شود تا عملکرد میتوکندری خود را بهبود بخشند و سلامت عضلات خود را باز یابند. ما نشان دادیم که تمرینات ورزشی ملایم موجب افزایش مقدار SIRT1 و PGC1a، تحریک فعال‌سازی AMPKa و پس از آن تنظیم Nrf1، Tfam می‌شود که زیر واحدهایی از ترکیب میتوکندری در سطح mRNA و میتوکندری فعالیت IV پیچیده در موش‌های دیابتی db / db هستند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ورزش موجب بهبود عملکرد میتوکندری شده و به حفظ سلامت عضلات کمک می‌کند.

هدف اصلی این مطالعه، کشف نقش تمرینات ورزشی ملایم در تنظیم تجزیه پروتئین عضلانی در دیابت نوع 2 است؛ با این وجود، مدل دیابتی db / db مزایا و محدودیت‌های خاص خود است. یک مطالعه قبلی نشان داد که مقاومت به انسولین و هایپرگلیسمی به تنهایی دلیل افزایش سریع پروتئولوز عضله نیستند. (موش‌های db/db در مقابل موش‌های TallyHo) (استلر و همکاران، 2014). سطح بالای کورتیکوسترون در موش‌های db / db می‌تواند واسطه اصلی فعال‌سازی تجزیه مسیر پروتئین باشد. در مطالعه حاضر، سرکوب فعال‌سازی مسیر تخریب پروتئین در موش‌های db/db ورزش کرده، ممکن است با سطح پایین گلوکوکورتیکوئید همراه باشد. اگر چه ورزش از تخریب پروتئین عضلانی اسکلتی جلوگیری می‌کند ولی به تنهایی برای جلوگیری از افت تودهٔ عضلانی در این موش‌ها کافی نبوده است. میوبلاست ضعیف و تمایز در موش‌هایی که دارای ایزوفرم-های گیرنده لپتین نیستند نشان دهندهٔ اهمیت نقش گیرنده لپتین در تنظیم توده عضلانی است. موش‌های db / db دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دارای مقدار توده عضلانی کمتری هستند که ناشی از اختلال رشد عضلات و محدودیت‌های تحقیقاتی روی لاغری عضلانی موش‌های db/db می‌باشد.

از دست دادن توده عضلانی می‌تواند سبب بروز برخی آسیب‌های در دیابت نوع 2 شود. کاهش توده عضلانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 عملکرد عضلانی آنها را کاهش می‌دهد و ممکن است خطر مرگ و میر را افزایش دهد. مهار تجزیه پروتئین NF-kB، MuRF-1 و ubiquitin-mediated با ورزش ملایم در موش‌های db/db مشاهده شد. این یافته ها باعث می‌شود که اثر ضد التهابی ورزش در لاغری عضله دیابت نوع 2 بهتر درک شود. شواهد حاصل از تحقیقات حیوانی، از استفاده بالینی از ورزش برای بهبود سلامت عضلانی حمایت می‌کنند.

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، تمرینات ورزشی، فعال‌سازی NF-kB را کاهش می دهد و موجب کاهش ژن التهابی می‌گردد. علاوه بر این، تمرینات ورزش باعث فعال شدن SIRT1-AMPK-PGC1a و نشانگرهای میتوکندری و فعالیت‌های پیچیده IV میتوکندری می‌شود. ورزش موجب کاهش فاکتورهاي كاتوبوليك و باعث جلوگیری از فعال شدن پروتئولیز ubiquitin-proteasome در دیابت نوع 2 می‌شود.

اصلاح شیوه زندگی و انجام تمرینات ورزشی ملایم می‌تواند به حفظ سلامتی عضلات کمک کند.

شکل 1. تأثیر ورزش مداوم روی وزن بدن، قند خون، انسولین و تحمل گلوکز. وزن بدن (شکل A، تعداد = 12-11 گروه)، سطح قند خون ناشتا (شکل B، تعداد= 6 گروه)، انسولین (شکل C، تعداد = 12-11 گروه)، IPGTT (شکل D، تعداد = 6 گروه) و محسابات سطح زیر نمودار (AUC) (شکل E، تعداد = 6 گروه) در گروه‌های m/m، db/db و db/db+Ex. مقادیر ارائه شده با SEM به دست آمده‌اند. معناداری (P<0/05) در میان گروه‌ها با حروف متفاوت مشخص شده است.

شکل 2. تأثیر ورزش مداوم روی اندازه عضله، وزن عضله و مقدار پروتئین. نمایی از میزان هماتوکسیلین – ائوسین در عضله قدامی (شکل Aa-c) در گروه‌های m/m، db/db و db/db+Ex (200 برابر کوچکتر). میانگین سطح مقطع عضله قدامی (شکل B، تعداد = 4 گروه). وزن عضله قدامی (شکل C) و گاستروکنمیوس (شکل D) (تعداد = 12-9 گروه). نمایی از لکه‌های MuRF-1 و یوبی کوئیتین K48 (شکل‌های E,F، تعداد = 5-8). مقادیر ارائه شده با SEM به دست آمده‌اند. معناداری (P<0/05) در میان گروه‌ها با حروف متفاوت مشخص شده است.

شکل 3. تأثیر ورزش مداوم روی مقدار پروتئین، مقدار mENA و سیتوکین‌های ضد التهاب. نمایی از لکه‌های NF-kB، phospho-NF-kB (Ser563), IkBa و phospho-IkBa (Ser32) در شکل A,B نشان داده است. سطوح پروتئین در عضلات گاستروکنمیوس با استفاده از SEM مشخص شده است (تعداد = 5 گروه). مقدار IL-6، TNFa و mRNA در عضلات گاستروکنمیوس به صورت نسبت شاخص کنترلی با سطوح 18S mRNA بیان شده است. مقدار تفاوت با استفاده از روش $\Delta\Delta Ct$ انجام شده است. مقادیر با استفاده از SEM اندازه‌گیری شده‌اند (شکل C، تعداد = 8-6 گروه، هر کدام سه بار). سطوح سرم IL-6 و TNFa (شکل D، تعداد = 12-11 گروه). نمایی از لکه‌های AKt، phospho-Akt (Thr308), FoxO3a و phospho-FoxO3a (Ser253) در شکل E,F نمایان است. سطوح پروتئین در عضلات گاستروکنمیوس با SEM مشخص شده است (تعداد = 7-5 گروه). معناداری (P<0/05) در میان گروه‌ها با حروف متفاوت مشخص شده است.

شکل 4. تأثیر ورزش مداوم روی مقدار پروتئین، مقدار mRNA و فعالیت مخلوط IV. نمایی از لکه‌های SIRT1، PGC1a، AMPKa و phospho-AMPKa (Thr172) در شکل A,B نمایان است. سطوح پروتئین در عضلات گاستروکنمیوس با استفاده از SEM مشخص شده است (تعداد = 7-5 گروه). مقدار Nrf1، Tfam و مخلوط IV میتوکندری در عضلات گاستروکنمیوس به نسبت شاخص‌های کنترلی به سطح 18S mRNA مشخص شده است. مقدار تفاوت با استفاده از روش $\Delta\Delta Ct$ انجام شده است. مقادیر با استفاده از SEM اندازه‌گیری شده‌اند (شکل C، D تعداد = 8-6

گروه، هر کدام سه بار). سطوح سرم IL-6 و TNFa (شکل D، تعداد = 12-11 گروه). فعالیت اکسیداز سیتوکین در عضاه گاستروکنمیوس (شکل E، تعداد = 6 گروه). معناداری (P<0/05) در میان گروه‌ها با حروف متفاوت مشخص شده است.

دارالترجمه رسمی پارسیس