مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره یک، فروردین ۱۳۹۷

تاریخ دریافت:۱۳۹۶/۷/۲۴
تاریخ پذیرش:۱۳۹۶/۱۰/۹

تاثیر تمرینات استقامتی بر بیان پروتئینی *CGI-58*، *ATGL*، سطوح سرمی گلوکز و انسولین رت های دیابتی شده با استرپتوزوسین

محمد حسن دشتی خویدکی [*1]، محمد فرامرزی [2]، اکبر اعظمیان جزی [2]، ابراهیم بنی طالبی [2]

مقاله پژوهشی

مقدمه: هدف از این تحقیق، تاثیر تمرینات استقامتی بر بیان پروتئینی ژن شناسی تطبیقی (*CGI-58*)، آدیپوز تری اسیل گلیسرول (*ATGL*)، سطوح سرمی گلوکز و انسولین موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین بود.

روش بررسی: تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی ساده در سه گروه هشت تایی شامل گروه دیابتی همراه با تمرین استقامتی (D-E)، گروه کنترل دیابتی (D) و سالم (Con) تقسیم شدند. پس از دیابتی کردن موش‌های صحرایی از طریق تزریق داروی استرپتوزوسین به‌صورت درون صفاقی، تمرینات به مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته انجام شد. شدت تمرین معادل سرعت ۲۵-۲۲ متر بر دقیقه بود. بیان نسبی *ATGL* و *CGI-58* با تکنیک وسترن بلات و گلوکز و انسولین سرم با کیت تخصصی اندازه‌گیری شد. از آزمون آماری ANOVA یک طرفه با استفاده از نرم افزار SPSS 20 و در سطح معناداری کمتر از پنج درصد انجام شد.

نتایج: نتایج نشان داد مقادیر *ATGL* و *CGI-58* در بین سه گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۱). تفاوت ATGL بین گروه‌های D-E با گروه Con (p=۰/۰۰۱) و D (p=۰/۰۰۱) معنی دار بود. تفاوت *CGI-58* بین گروه‌های D-E با گروه Con (p=۰/۰۰۱) و D (p=۰/۰۰۲) معنی دار بود. هم چنین سطوح سرمی گلوکز و انسولین بعد از هشت هفته تمرین کاهش معنی داری را نشان داد (p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: : به نظر می رسد که *CGI-58* نقش حیاتی در فعال شدن لیپولیز توسط *ATGL* داشته و افزایش *CGI-58*، موجب افزایش *ATGL* که در نهایت باعث افزایش اکسیداسیون تری گلیسرید درون عضلانی و بهبود مقاومت به انسولین می شود.

واژه‌های کلیدی: *CGI-58*، *ATGL*، تمرین استقامتی، انسولین، گلوکز

ارجاع: دشتی خویدکی محمد حسن ، فرامرزی محمد ، اعظمیان جزی اکبر ، بنی طالبی ابراهیم. **تاثیر تمرینات استقامتی بر بیان پروتئینی *CGI-58*، *ATGL*، سطوح سرمی گلوکز و انسولین رت های دیابتی شده با استرپتوزوسین**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۱): ۹۶-۸۵.

۱- هیئت علمی ، فیزیولوژی ورزشی(بیوشیمی و متبولیسم ورزشی)، گروه علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، یزد ، ایران
۲- دانشیار، فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۳۵۸۲۱۸۶،کد پستی ۱۷۷۳۵-۸۹۱۶۸ ،پست الکترونیکی: Dashty54@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

مقدمه

ژن شناسایی تطبیقی- (*CGI-58*) Comparative Gene Identification-58 یک پروتئین بسیار کوچک است که سطح تری گلیسیرید داخل سلولی را با فعال کردن آدیپوز تری آسیل گلیسرول لیپاز (*ATGL*) Adipose triglyceride lipase،کنترل می‌کند. مطالعات اخیر بر اهمیت *CGI-58* به عنوان یک تنظیم‌کننده هموستاز انرژی داخل سلولی با مدل‌سازی هیدرولیز تری آسیل گلیسرول triacylglycerols (TAG) با استفاده از *ATGL*، تأکید دارد. بنابراین، موش‌ها و انسان‌هایی که فاقد *CGI-58* هستند، تجمع TAG را در بافت های گوناگون خواهند داشت (۱).

کشف *ATGL* به عنوان آنزیم اصلی هیدرولاز TAG، مفهوم لیپولیز درون سلولی را تغییر داد و نشان داد که در مرحله اول، هیدرولیز TAG، توسط *ATGL* کاتالیز می‌شود (۲-۵). پس از کشف *ATGL*، لاس و همکاران Lass et al (۶) نشان دادند که فعالیت آنزیم *ATGL* به شدت به حضور *CGI-58* بستگی دارد و فعال سازی قدرتمند *ATGL* توسط *CGI-58* صورت می گیرد (۷, ۸). حضور *CGI-58* نه تنها فعالیت *ATGL* را افزایش می دهد بلکه باعث گسترش سوبسترای خاص آن می گردد. از این رو نقش این پروتئین در متابولیسم چربی و انرژی مهم است (۱) و در غیاب *ATGL*، *CGI-58* نمی تواند فعالیت لیپولیز را از طریق هر مسیر دیگری افزایش دهد (۹) و در حین انقباض عضلانی، فعالیت *ATGL* به طور معنی داری به وسیله تعامل با *CGI-58* افزایش می یابد (۱۰). *CGI-58* به عنوان یک فعال کننده قدرتمند *ATGL* در سلول های پستانداران بوده (۶) و با *ATGL* در عضله اسکلتی انسان هم بیان می شود (۱۱, ۱۲). و فعالیت TAG هیدرولاز را در مخازنی از عضله اسکلتی انسان و موش القا می کند (۱۲). تحقیقات نشان می دهد فعالیت *ATGL* ممکن است به طور دقیق با فسفریله شدن در پاسخ به تحریک هورمونی در طول تمرین تنظیم شود (۱۳). در تحقیق هاشیموت و همکاران (۲۰۱۳) بر روی رتهای چاق، شش هفته تمرین هوازی متوسط کاهش معنی‌داری در میزان چربی اپیدرمال و افزایش معنی‌داری در *ATGL* و *CGI-58* داشته است (۱۴). در تحقیق آلستد Alsted و همکاران (۲۰۰۹)، تمرین منظم استقامتی موجب شد محتویات پروتئین *ATGL* در عضله های اسکلتی دو برابر شوند (۱۱). به طور کلی، فعالیت *ATGL* توسط پروتئین تنظیمی مدوله شده است (۱۵). و جو یونگ بایی Ju YB و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند بعد از هشت هفته تمرین، سطح *CGI-58* و *ATGL* افزایش می یابد (۱۶). از طرفی میزان پایین تری‌گلیسرید درون عضلانی (IMTG) Intramuscular Triglyceride به تنظیم منفی آبشار انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر می‌شود (۱۷). با توجه به اهمیت یافتن مکانیسم‌های درون سلولی لیپولیز IMTG در کاهش یا افزایش فرایندهای التهابی ناشی از دیابت یا سایر اختلالات متابولیکی، بررسی عوامل تنظیم کننده ذخیره و آزاد شدن IMTG از جمله فعالیت ورزشی بسیار حائز اهمیت است.

در مجموع، این پرسش مطرح است که ایا تمرین استقامتی تاثیری بر بیان پروتئینی *CGI-58*، *ATGL*، سطوح سرمی گلوکز و انسولین موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین دارد؟

روش بررسی

تحقیق از نوع تجربی و آزمودنی های پژوهش ۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار بودند که به صورت تصادفی به سه گروه هشت تایی دیابت و تمرین (DE)، گروه کنترل دیابتی (D) و کنترل سالم (CON) تقسیم شدند. هم چنین با توجه به طول زمان از نوع مقطعی و به لحاظ استفاده از نتایج بنیادی است.

حیوانات: تعداد ۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار در سن هشت هفتگی با محدوده وزنی ۱۸۰-۱۷۰ گرم از مرکز تحقیقات تهران (پاستور) تهیه و در شرایط دمایی ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد در شرایط ۱۲: ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص موش صحرایی نگهداری شدند (۱۸). برای دیابتی کردن هر موش صحرایی، استرپتوزوسین با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از راه صفاقی تزریق شد (۱۹). گلوکز خون ناشتای آزمودنی‌ها، قبل از تزریق استرپتوزوسین و نیز به ترتیب در فاصله زمانی ۱، ۳ و ۵ روز بعد از تزریق استرپتوزوسین پس از ۱۲ ساعت بی‌غذایی اندازه‌گیری شد و رت هایی که دارای قند خون ۳۰۰

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

میلی‌گرم بر دسی لیتر بودند به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۲۰). سطوح گلوکز به وسیله گلوکومتر ساخت کشور آلمان، از طریق ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست روی ورید دم موش ها اندازه گیری شد.

پروتکل تمرین

بعد از گذشت یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، در ابتدا برای آشنایی موش‌های صحرایی با دویدن روی تردمیل، به مدت یک هفته با سرعتی معادل ۵-۳ متر بر دقیقه به مدت پانزده تا بیست دقیقه تمرین در نظر گرفته شد (۲۱). سپس موش‌های صحرایی به صورت تصادفی در گروه کنترل سالم، گروه کنترل دیابتی، گروه دیابت و تمرین تقسیم شدند. و در ادامه برای گروه‌های تمرین،به مدت هشت هفته برنامه تمرینی با شدت معادل سرعت ۲۵-۲۲ متر بر دقیقه (معادل ۸۰ درصد VO_{2max}) اجرا شد (۲۲).

اندازه‌گیری متغیرها

۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، آزمودنی‌ها با ترکیبی از داروی کتامین (۷۵ میلی گرم/ کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/ کیلوگرم) به صورت تزریق داخل صفاقی بی هوش و خون گیری مستقیماً از قلب موش به عمل آمد و خون سریعاً در لوله‌های حاوی اتیلن دی آمین تترا استیک اسیدEthylenediaminetetraacetic acid (EDTA) ریخته شد و برای جداکردن سرم خون، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سطوح سرمی گلوکز به وسیله گلوکومتر ساخت کشور آلمان و سطوح سرمی انسولین با کیت الایزا ویژه موش صحرایی (Insulin rat ELISA DEV8811) ساخت کمپانی Demeditec کشور آلمان با حساسیت ng/mL ۰/۱ اندازه‌گیری شد (۲۰).

استخراج بافت

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، بافت عضله نعلی The soleus (SOL) تمام موش‌های صحرایی استخراج و جهت اندازه‌گیری‌های بعدی، در نیتروژن مایع نگهداری شد. سپس با روش هموژنایزر در نیتروژن مایع پودر و به نسبت ۱ به ۵ در بافر RIPA لیز و به‌طور کامل هموژن شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و سپس به مدت پانزده دقیقه در ۱۴۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد (۱۸). سوپرناتانت برداشته و غلظت پروتئینی محلول با روش براد فورد و با استفاده ازسرم آلبومین گاوی Bovin (BSA) serum albumin به‌عنوان استاندارد تعیین و در دمای ۸۰- درجه برای مراحل بعدی نگهداری شد. مقدار بافتی پروتئین *ATGL* و *CGI-58* طبق دستورالعمل روش وسترن‌بلات اندازه‌گیری شد. برای انجام این روش آزمایشگاهی مقادیر مساوی از پروتئین به وسیله ژل پلی آکریل آمید SDS-PAGE، ۱۲ درصد جدا سازی شد. بعد از مرحله الکتروفورز، پروتئین‌های ژل به کاغذ PVDF منتقل شده و کاغذ به مدت یک ساعت و نیم در محلول بلاکینگ جهت پوشاندن جایگاه‌های اتصال غیر اختصاصی پروتئین قرار گرفت.

سپس کاغذ یک شب در آنتی‌بادی rabbit polyclonal to (*ATGL*) antibody- ab99532 شرکت abcam و (Abhd5 Antibody - 0.1 ml- NB110-41576) شرکت novusbio در ۴ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و در روز دوم ۳ بار با محلول TBST شستشو داده شد و کاغذ به مدت یک ساعت و نیم با آنتی‌بادی ثانویه انکوبه شد. بعد از این مرحله بلاتها را با کیت ECL پوشانده و با استفاده از دستگاه اسکنر LI-COR ساخت امریکا باند پروتئین‌ها مشخص شدند (۱۸).

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها، ابتدا جهت تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف و جهت بررسی تجانس واریانس گروهها از آزمون لون استفاده شد. سپس با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه به‌منظور بررسی تفاوت بین گروه‌ها (کنترل سالم، دیابتی و تمرین) در مقادیر متغیرهای مورد نظر استفاده شد.

با توجه به این‌که تعداد آزمودنی‌ها در گروه‌ها یکسان بود برای مشخص شدن محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و در سطح α≤۰/۰۵ انجام گرفت.

ملاحظات اخلاقی

در نهایت، کلیه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بیهوشی و کشتن حیوان) بر اساس AAALAC Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International و تائید کمیته اخلاق شورای پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه شهر کرد رعایت گردید.

نتایج

با توجه به برابری واریانس‌ها و توزیع نرمال سطوح سرمی انسولین، گلوکز، *ATGL* و *CGI-58* با استفاده از آزمون‌های لون و کلوموگروف- اسمیرنوف، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) جهت مقایسه میانگین متغیرهای تحقیق در گروه‌ها استفاده شد.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان دهنده تأثیر معنی‌داری تمرین بر شاخص‌های گلوکز و انسولین بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد شاخص انسولین در گروه تمرین استقامتی دیابتی در مقایسه با گروه های کنترل دیابتی (p<۰/۰۰۱) وکنترل سالم (p<۰/۰۰۱) معنی دار بود همچنین شاخص گلوکز در گروه تمرین استقامتی دیابتی در مقایسه با گروه های کنترل دیابتی (p=۰/۰۰۱) و کنترل سالم (p=۰/۰۰۶) معنی دار بود (جدول۲).

مقایسه بیان پروتئین *ATGL* در بین گروه‌های تمرین استقامتی، کنترل سالم و کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱) و نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تفاوت بین گروه‌های تمرین با گروه کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۱) و گروه کنترل سالم (P=۰/۰۰۱) بود (جدول ۲).

هم چنین مقایسه بیان پروتئین *CGI-58* در بین گروه های تمرین، کنترل سالم و کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۰۱) (جدول ۱) و نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تفاوت بین گروه‌های تمرین با گروه کنترل دیابتی (P=۰/۰۰۲) و گروه کنترل سالم (p<۰/۰۰۱) بود (جدول ۲). و نهایتا بیان *ATGL* و *CGI-58* با تمرین نسبت به گروه کنترل سالم و دیابتی ، افزایش یافت (نمودار ۱ و ۲).

جدول ۱ : میانگین، انحراف معیار و آزمون تحلیل واریانس یک طرفه پروتئین های *ATGL,CGI-58*، گلوکز و انسولین در رت های دیابتی شده با استرپتوزوسین

گروه متغیر	کنترل سالم (Con)	کنترل دیابتی (D)	دیابت و تمرین (D-E)	Pvalue
گلوکز (mg/ dl)	۱۵۶/۳±۲۲/۹۵	۵۷۷/۸±۱۵۸/۳	۳۴۱/۵±۹۱/۹۱	۰/۰۰۱
انسولین (ng / ml)	۰/۰۳±۰/۴۹	۰/۰۳۶±۰/۱۹	۰/۰۰۹±۰/۱۲	۰/۰۰۱
ATGL (چگالی نسبی باند)	۴۰۵۱±۳۲۱۲	۸۳۵۶±۶۱۳۰	۱۴۴۹۱±۵۸۵۲	۰/۰۰۱
CGI-58 (چگالی نسبی باند)	۱۴۱۶۸±۶۳۲۸	۱۸۷۵۶±۱۴۷۹۱	۵۲۳۲۵±۲۳۶۱۳	۰/۰۰۱

*معنی‌داری در سطح (P≤۰/۰۵) ANOVA

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

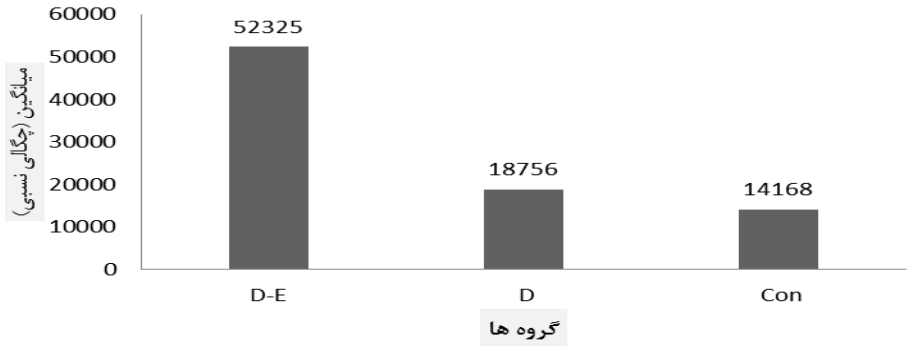
جدول ۲: نتایج تحلیل آزمون تعقیبی توکی سطوح سرمی انسولین، گلوکز، بیان *ATGL* و *CGI-58* بعد از ۸ هفته تمرینات استقامتی در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین

گروه	متغیر	انسولین تفاوت میانگین	انسولین معنی داری	گلوکز تفاوت میانگین	گلوکز معنی داری	*ATGL* تفاوت میانگین	*ATGL* معنی داری	*CGI-58* تفاوت میانگین	*CGI-58* معنی داری
D-E	Con	-۰/۳۶۸۷	❋۰/۰۰۰	۱۸۵/۲۵۰	۰/۰۰۶*	۱۳۵۵۲/۵	۰/۰۰۱*	۳۸۱۵۶/۲۵	۰/۰۰۰*
	D	-۰/۰۷۱۲	❋۰/۰۰۰	-۲۳۶/۲۵۰	۰/۰۰۱*	۱۳۲۱۱/۲۵	۰/۰۰۱*	۳۳۵۶۸/۷۵	۰/۰۰۲*

Con: گروه کنترل سالم، D: گروه کنترل دیابتی، D-E : گروه دیابتی با تمرین

❋معنی‌داری در سطح (P≤۰/۰۵)

نمودار1. میانگین بیانATGL در گروه‌ها



نمودار۲. میانگین بیانCGI-58 در گروه‌ها

Con: گروه کنترل سالم، D: گروه کنترل دیابتی، D-E : گروه دیابتی با تمرین

بحث

در مقاومت به انسولین، محتوی چربی عضله اسکلتی عامل قوی‌تری در مقایسه با اسیدهای چرب آزاد در افراد کم تحرک می‌باشد (۲۳). حفظ هموستاز مناسب IMTG از طریق تمرینات ورزشی جهت جلوگیری از پیدایش بیماری‌های متابولیکی از جمله مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو بسیار حیاتی است و بی نظمی در دینامیک قطرات چربی Lipid Droplets(LDs) و یا بیان پروتئینی LD

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

ها در حساسیت به انسولین و لیپوتاکسیتی اثر گذار می‌باشد (۱۳).

یافته‌ها نشان داد سطوح انسولین و گلوکز همراه با افزایش شدت تمرین استقامتی در موش‌های دیابتی کاهش یافت. کاهش سطوح سرمی انسولین و گلوکز در گروه‌های دیابت با تمرین در مقایسه با کنترل دیابتی معنادار بود. عصارزاده و همکاران (۲۰۱۲) هم در مطالعات خود نشان دادند تمرینات ترکیبی در مردان غیرفعال موجب کاهش معنادار غلظت انسولین و شاخص مقاومت به انسولین شد (۲۴). سازوکارهای احتمالی کاهش انسولین و گلوکز سرمی در اثر تمرینات استقامتی می‌تواند شامل افزایش پروتئین‌های ناقل گلوکز -Glucose transporter 4 (GLUT4) ، کاهش ترشح و افزایش پاک سازی اسیدهای چرب آزاد، افزایش تحویل گلوکز به عضلات و تغییر در افزایش تمایل عضلات به گلوکز در دسترس باشد. تمرین ورزشی با شدت بالا و مدت طولانی، احتمالاً از طریق افزایش انتقال گلوکز به عضله یا کاهش سنتز اسیدهای چرب، باز جذب گلوکز به‌واسطه فعالیت عضلات اسکلتی را افزایش می‌دهد (۲۵). هم چنین، علت دیگر کاهش انسولین، می‌تواند مربوط به کاهش تودهٔ چربی باشد (۲۶). اغلب مطالعاتی که کاهش این شاخص را به دنبال برنامه تمرینی گزارش کرده‌اند، از شدت نسبتاً بالای تمرین برخوردار بوده‌اند (۳۰-۲۷).

در افراد سالم، عضلات مسئول جذب بیش از ۸۰ درصد گلوکز بعد از وعده غذایی با تحریک انسولین هستند (۳۱) و در تمرین استقامتی، تحریک جذب گلوکز مستقل از انسولین بوده و به جای آن از طریق مسیرهای ناشی از انقباض فعال می‌شوند. روشن است که هدف از جذب گلوکز بدون حضور انسولین هنگام تمرین می‌تواند برای افرادی که در برابر انسولین مقاوم‌اند ، فواید بالینی سریعی داشته باشد (۳۲). با توجه به این موارد، کاهش سطوح انسولین و گلوکز در پژوهش حاضر منطقی به نظر می‌رسد.

در تحقیق حاضر، تفاوت معناداری در بیان پروتئین *ATGL* در بین گروه دیابت تمرینی با کنترل سالم و دیابتی دیده شد از این رو، با تمرین استقامتی تمایل به افزایش در *ATGL* مشاهده شد. و با نتایج تحقیق سجادیان و همکاران ۱۳۹۳ که نشان دادند تمرین تناوبی با شدت بالا، مقدار آنزیم *ATGL* افزایش می یابد (۳۳) هم راستا بوده است.

به نظر می رسد افزایش معنی دار *ATGL* در موش‌های تمرین کرده دیابتی باعث می شود که بسیج و مصرف چربی های IMTGs از طریق متابولیت های درون سلولی و هورمونی تنظیم گردد. برخلاف لیپولیز بافت چربی، که به مرور زمان بر اثر تخلیه انرژی بدن تحریک می شود، به نظر می رسد لیپولیز در عضلات اسکلتی به شکل ویژه‌ای به تقاضاهای موضعی عضله جواب می دهد. هم چنین در حین تمرین تنظیم آن افزایش یافته و در حالت مقاومت به انسولینی ناشی از رژیم غذایی پر چرب کاهش می یابد (۳۶-۳۴). نتایج تحقیقی ترنبال و همکاران (۲۰۱۶) نیز نشان داد ۸ هفته تمرین استقامتی در عضلات اسکلتی موش صحرایی باعث افزایش پروتئین *ATGL* در تمام عضلات تمرینی شد (۳۷). این افزایش بیان *ATGL* احتمالاً باعث حفظ غلظت کم متابولیت های اسید چرب عضلانی و در نهایت به بهبود حساسیت به انسولین در تمرین‌های شدید منجر می‌گردد. با این حال، هنگام افزایش شدت تمرین، استفاده از سطوح اسید چرب fatty acid (FA) پلاسمایی در همان حد باقی مانده، اما لیپولیز IMTG در شدت‌های بالاتر افزایش می‌یابد و به نظر می‌رسد بیشترین تأثیر گذاری بر آنها در این دامنه باشد (۳۶). در همین راستا شفرد و همکاران-Shepherd et al با مقایسه دو شیوه تمرین استقامتی و تمرین متناوبی شدید، نشان دادند که تمرین های تناوبی شدید منجر به تجمع بیشتر و تجزیه بیشتر IMTG نسبت به تمرین های استقامتی می گردد. در طی تمرین تناوبی با شدت بالا منابع مورد استفاده برای اکسیداسیون چربی از سمت اسیدهای چرب پلاسما بیشتر به سمت IMTG سوق داده می شود (۳۷). آنها دریافتند افزایش میزان تجزیهٔ IMTG با افزایش حساسیت به انسولین متعاقب تمرین ورزشی ارتباط دارد. در واقع، افزایش میزان بیان و یا فعالیت آنزیم لیپولیتیک

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

(*ATGL*) توسط تمرینات استقامتی، تجزیه IMTG را تسهیل و سوبسترای کافی برای عضله‌ها را فراهم می نماید (۳۸). با توجه به شدت و مدت تمرین و میزان دسترسی به سوبسترا، میزان استفاده از FA برای متابولیسم اکسیداسیون در زمان تمرینات استقامتی متوسط به بالاترین حد می‌رسد (۳۹).

عضلات اسکلتی هنگام استراحت و فعالیت ورزشی به مقدار زیادی به اکسیداسیون چربی متکی هستند (۴۰). با این وجود در شدت‌های بالاتر، علیرغم افزایش لیپولیز بافت چربی، سطوح اسیدچرب آزاد پلاسما تغییر نمی‌کند و در نهایت افزایش بیان *ATGL* در موش های دیابتی، باعث افزایش لیپولیز و در نتیجه رهایش اسیدهای چرب بیشتر می‌شود و در غیاب گلوکز انرژی مورد نیاز سلولها را فراهم می‌کند. هر چند عوامل ثابت شده دیگری مانند کاهش انسولین و مسیرهای آلفا آدرنرژیک نیز برای افزایش لیپولیز در افراد دیابتی ذکر شده است (۴۱). نتایج مطالعات موررویل و همکاران (۲۰۱۷) هم نشان داد تکرار تمرین طولانی مدت، اکسیداسیون چربی در مردان مسن را کاهش و باعث افزایش قابل توجهی در بیان پروتئین HKII، GLUT4 و *ATGL* شد که نشان دهنده افزایش ظرفیت انتقال گلوکز و افزایش ظرفیت لیپولیز عضله و در نهایت کمک به افزایش سهم گلوکز خارجی و چربی درون سلولی هنگام تمرین است (۴۲).

هم چنین در تحقیق حاضر ، تفاوت معناداری در بیان پروتئین CGI_58 در بین گروه دیابتی تمرینی با کنترل سالم و دیابتی دیده شد از این رو، با تمرین استقامتی تمایل به افزایش در *ATGL* مشاهده شد. از آنجائیکه CGI_58 با *ATGL* ارتباط داشته و تعامل میان *CGI-58*، و *ATGL*، فعالیت تنظیمی *ATGL* از حالت پایه به حالت فعال را افزایش می دهد، بنابراین میزان افزایش لیپولیز به واسطهٔ *ATGL* را می توان با افزایش *CGI-58* مرتبط و منطقی دانست (۴۳, ۴۴). مطالعات آزمایشگاهی انجام شده توسط بدین و همکارانشان در سال ۲۰۱۲ نشان داد که وجود بیش از اندازه *CGI-58* در میوتوب‌ها باعث افزایش هیدرولیز تری گلیسرید و اکسیداسیون FA می‌گردد ، در حالی که از بین رفتن *CGI-58*، تأثیر معکوسی دارد (۱۲). و هم چنین نگی و همکاران Nagy etal در سال ۲۰۱۴ بیان کردند، *ATGL* برای بسیج موثر تری گلیسیرید در بافت چربی و بافت های غیر چربی مورد نیاز است و *ATGL* شدیدا برای در دسترس بودن اسیدهای چرب برای واکنش های متابولیکی تعیین کننده بوده و فعالیت *ATGL* توسط یک شبکه پیچیده از هورمون های لیپولیتیک و ضد لیپولیتیک تنظیم می شود و این که سیگنال ها با کنترل بیان آنزیمی و تعامل *ATGL* با پروتئین نظارتی *CGI-58* رخ می دهد (۴۵). از این رو، *CGI-58* در تنظیم عملکرد *ATGL*، بیانگر نقش مهم این پروتئین به طور خاص در سوخت و ساز چربی و انرژی در عضله است (۱) و تنظیم افزایشی بیان *CGI-58* در میوتوپ اولیه انسان، تخلیه TAG را شتاب داده و لیپولیز و اکسیداسیون FA را افزایش می دهد (۱۲). در مقابل، *CGI-58* از بین رفته، لیپولیز را کاهش داده و تجمع TAG را افزایش می دهد. که آن را مک پیرسون و همکاران Macpherson et al در سال ۲۰۱۳ با افزایش تعامل پروتئین *ATGL/ CGI-58* در عضله نعلی در طول انقباض در مقابل حالت استراحت نشان داده اند (۱۰). که این امر مشخص می کند، *CGI-58* یک نقش محوری در تنظیم فعالیت *ATGL* عضله اسکلتی و دینامیک TAG به ویژه در طول تمرین بازی می کند (۴۶, ۴۷). در نهایت از آنجائی که مطالعات اخیر نقش حیاتی *CGI-58* را در فعال شدن لیپولیز توسط *ATGL* و اثرات آن بر سوخت و ساز در بافت‌های چربی و غیرچربی بدن نشان می‌دهد افزایش *CGI-58* به‌همراه *ATGL* در تحقیق حاضر می تواند دلیل منطقی باشد.

از طرفی دیگر بر خلاف نتایج تحقیق حاضر، لوچ و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند لیپازهای عضله اسکلتی نقش مهمی در اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی بازی می‌کنند در حالی که تمرین استقامتی بر بیان *ATGL*، پری‌لیپین ۳، پری‌لیپین ۵، هیچ تغییری ایجاد نکرد هم چنین هیچ تغییر قابل توجهی در *CGI-58* و بیان پروتئین پری‌لیپین۲ در پاسخ به تمرین مشاهده نشد (۴۸). بوسما و همکاران (۲۰۱۴)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

هم، در تحقیقات خود پیشنهاد کردند مطالعات بیشتری برای تعیین میزان شدت فعالیت ورزشی بر متابولیسم قطرات چربی نیاز است (۳۹) و یا اینکه این تفاوت‌ها ممکن است مربوط به نوع تمرین (تمرین حاد، مزمن)، پروتکل تمرینی (مدت و شدت تمرین) و روش اندازه گیری *ATGL* و *CGI-58* باشد.

نتیجه گیری

تمرین استقامتی می تواند باعث افزایش بیان پروتئین *ATGL* و کاهش سطح سرمی انسولین و گلوکز در موش‌های دیابتی شود. هم چنین افزایش *ATGL* به نظر می رسد هم موجب سهولت اکسیداسیون IMTG در طول تمرین شده و هم موجب افزایش حساسیت به انسولین و بهبود مقاومت به انسولین در موش های دیابتی می شود. به نظر می رسد که *CGI-58* نقش حیاتی در فعال شدن لیپولیزتوسط *ATGL* داشته و افزایش *CGI-58*، موجب افزایش *ATGL* که در نهایت باعث افزایش اکسیداسیون تری گلیسرید درون عضلانی و بهبود مقاومت به انسولین می شود.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از رساله دکتری تخصصی بیوشیمی و متابولیسم ورزشی دانشگاه شهرکرد بوده، که در تاریخ ۹۵/۰۹/۲۷ تصویب شده است و از تمامی کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نموده‌اند تقدیر و تشکر می گردد.حامی مالی وجود ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1. Zierler KA, Zechner R, Haemmerle G. ***Comparative gene identification-58/α/β hydrolase domain 5: more than just an adipose triglyceride lipase activator?*** Curr opin lipidol 2014; 25(2): 102-9.
2. Ahmadian M, Wang Y, Sul HS. ***Lipolysis in adipocytes***. Inter J biochemistry & cell biology 2010; 42(5): 555-9.
3. Lass A, Zimmermann R, Oberer M, Zechner R. ***Lipolysis–a highly regulated multi-enzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores.*** Progress Lip Res 2011; 50(1): 14-27.
4. Lord CC, Brown JM. ***Distinct roles for α-β hydrolase domain 5 (ABHD5/CGI-58) and adipose triglyceride lipase (ATGL/PNPLA2) in lipid metabolism and signaling***. Adipocyte 2012; 1(3): 123-31.
5. Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, et al. ***Fat Signals-Lipases And Lipolysis In Lipid Metabolism And Signaling.*** Cell metabol 2012; 15(3): 279-91.
6. Lass A, Zimmermann R, Haemmerle G, Riederer M, Schoiswohl G, Schweiger M, et al. ***Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chanarin-Dorfman Syndrome***. Cell Metab 2006; 3(5): 309-19.
7. Bézaire V, Mairal A, Anesia R, Lefort C, Langin D. ***Chronic TNFα and cAMP pre-treatment of human adipocytes alter HSL, ATGL and perilipin to regulate basal and stimulated lipolysis.*** FEBS Letters 2009; 583(18): 3045-9.
8. Cornaciu I, Boeszoermenyi A, Lindermuth H, Nagy HM, Cerk IK, Ebner C, et al. ***The minimal domain of adipose triglyceride lipase (ATGL) ranges until leucine 254 and can be activated and inhibited by CGI-58 and G0S2, respectively.*** PloS one 2011; 6(10): e26349.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

9. Schweiger M, Schreiber R, Haemmerle G, Lass A, Fledelius C, Jacobsen P, et al. ***Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism.*** J Bio Chem 2006; 281(52): 40236-41.

10. MacPherson RE, Ramos SV, Vandenboom R, Roy BD, Peters SJ. ***Skeletal muscle PLIN proteins, ATGL and CGI-58, interactions at rest and following stimulated contraction***. Am J Physiology-Regul, Integr Comp Physiol 2013; 304(8): 644-50.

11. Alsted TJ, Nybo L, Schweiger M, Fledelius C, Jacobsen P, Zimmermann R, et al. ***Adipose triglyceride lipase in human skeletal muscle is upregulated by exercise training.*** Am J Physiology-Endocrinology Metabol 2008; 296(3): 445-53.

12. Badin PM, Loubière C, Coonen M, Louche K, Tavernier G, Bourlier V, et al. ***Regulation of skeletal muscle lipolysis and oxidative metabolism by the co-lipase CGI-58***. J lipid Res 2012; 53(5): 839-48.

13. Badin P-M, Langin D, Moro C. ***Dynamics of skeletal muscle lipid pools***. Trends in Endocrinol & Metabol 2013; 24(12): 607-15.

14. Hashimoto T, Sato K, Iemitsu M. ***Exercise-inducible factors to activate lipolysis in adipocytes.*** J Applied Physiol 2013; 115(2): 260-7.

15. Lu X, Yang X, Liu J. ***Differential control of ATGL-mediated lipid droplet degradation by CGI-58 and G0S2***. Cell cycle 2010; 9(14): 2719-25.

16. Bae JY, Woo J, Roh HT, Lee YH, Ko K, Kang S, et al. ***The effects of detraining and training on adipose tissue lipid droplet in obese mice after chronic high-fat diet***. Lipids Health Dis 2017; 16(1): 13.

17. Shepherd SO, Cocks M, Tipton K, Ranasinghe AM, Barker TA, Burniston JG, et al. ***Sprint interval and traditional endurance training increase net intramuscular triglyceride breakdown and expression of perilipin 2 and 5.*** J physiol 2013; 591(3): 657-75.

18. Szkudelski T. ***The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas.*** Physiol Res 2001; 50(6): 537-46.

19. Pushparaj P, Low H, Manikandan J, Tan B, Tan C. ***Anti-diabetic effects of Cichorium intybus in streptozotocin-induced diabetic rats***. J Ethnopharmacology 2007; 111(2): 430-4.

20. Wisløff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen Ø. ***Intensity-controlled treadmill running in rats: $\dot{V}$ o 2 max and cardiac hypertrophy.*** Am J Physio-Heart Circ Physiol 2001; 280(3): 1301-10.

21. Kim D-H, Kim S-H, Kim W-H, Moon C-R. ***The effects of treadmill exercise on expression of UCP-2 of brown adipose tissue and TNF-α of soleus muscle in obese Zucker rats***. J Exerc Nutrition Biochem 2013; 17(4): 199-207.

22. Ghafari M, Banitalebi E, Faramarzi M, Mohebi A. ***Comparison of Two Intensities of Aerobic Training (low intensity and High Intensity) on Expression of Perlipin 2 Skeletal Muscle, Serum Glucose and Insulin levels in Streptozotocin-Diabetic Rats***. Armaghane Danesh 2017; 22(3):282-94. [Persion]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

23. Laurens C, Moro C. ***Intramyocellular fat storage in metabolic diseases***. Horm Mol biology clin investig 2016; 26(1): 43-52.

24. Assarzade Noushabadi M, Abedi B. ***The combined effects of exercise on insulin resistance and some inflammatory markers in men inactive.*** Horizon Med Sci 2012; 18(3): 95-105.

25. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. ***Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth***. Obesity 2007; 15(12): 3023-30.

26. Pasman W, Westerterp-Plantenga M, Saris W. ***The effect of exercise training on leptin levels in obese males.*** American J Physiology-Endocrinology Metabol 1998; 274(2): E280-E6.

27. Kelley DE, Goodpaster BH. ***Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity.*** Med Sci Sport Exerc 1999; 31(11 Suppl): S619-23.

28. Ivy JL. ***Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus***. Sports Med 1997; 24(5): 321-36.

29. James DE, Burleigh KM, Kraegen EW, Chisholm DJ. ***Effect of acute exercise and prolonged training on insulin response to intravenous glucose in vivo in rat***. J Appl Physiol 1983; 55(6): 1660-4.

30. Berger M, Kemmer F, Becker K, Herberg L, Schwenen M, Gjinavci A, et al. ***Effect of physical training on glucose tolerance and on glucose metabolism of skeletal muscle in anaesthetized normal rats***. Diabetologia 1979; 16(3): 179-84.

31. DeFronzo RA, Tripathy D. ***Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes.*** Diabetes care 2009; 32(suppl 2): S157-S63.

32. Stephenson EJ, Smiles W, Hawley JA. ***The relationship between exercise, nutrition and type 2 diabetes.*** Med Sport Sci 2014; 60: 1-10.

33. Nikooie R, Sajadian S. ***TGF-β1 protein Expression in the Skeletal Muscle Following High Interval Training and its Relationship with Intramuscular Triglycerides*** Oxidation J Sport in Biomotor Sci 2015; 6(12): 45-54.

34. Holloszy JO, Coyle EF. ***Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences***. J Appl physiol 1984; 56(4): 831-8.

35. Kim CH, Kim MS, Youn JY, Park HS, Song HS, Song KH, et al. ***Lipolysis in skeletal muscle is decreased in high-fat-fed rats.*** Metabol 2003; 52(12): 1586-92.

36. Romijn J, Coyle E, Sidossis L, Gastaldelli A, Horowitz J, Endert E, et al. ***Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration***. Am J Physiol-Endocrinol Metabol 1993; 265(3): E380-E91.

37. Turnbull PC, Longo AB, Ramos SV, Roy BD, Ward WE, Peters SJ. ***Increases in skeletal muscle ATGL and its inhibitor G0S2 following 8 weeks of endurance training in metabolically different rat skeletal muscles.*** Am J Physiol-Regul, Integr Comp Physiol 2016; 310(2): R125-R33.

38. Yao-Borengasser A, Varma V, Coker RH, Ranganathan G, Phanavanh B, Rasouli N, et al.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

Adipose triglyceride lipase expression in human adipose tissue and muscle. Role in insulin resistance and response to training and pioglitazone. Metabol 2011; 60(7): 1012-20.

39. Bosma M. ***Lipid homeostasis in exercise***. Drug discovery today 2014; 19(7): 1019-23.

40. Holloway GP, Bezaire V, Heigenhauser GJ, Tandon NN, Glatz JF, Luiken JJ, et al. ***Mitochondrial long chain fatty acid oxidation, fatty acid translocase/CD36 content and carnitine palmitoyltransferase I activity in human skeletal muscle during aerobic exercise***. J physiol 2006; 571(1): 201-10.

41. Howe HR, Heidal K, Choi MD, Kraus RM, Boyle K, Hickner RC. ***Increased adipose tissue lipolysis after a 2-week high-fat diet in sedentary overweight/obese men***. Metabol 2011; 60(7): 976-81.

42. Morville T, Rosenkilde M, Munch-Andersen T, Andersen PR, Kjær GK, Helbo S, et al. ***Repeated Prolonged Exercise Decreases Maximal Fat Oxidation in Older Men***. Med Sci Sports Exercise 2017; 49(2): 308-16.

43. Watt MJ, Heigenhauser GJ, Spriet LL. ***Intramuscular triacylglycerol utilization in human skeletal muscle during exercise: is there a controversy?*** J Applied Physio 2002; 93(4):1185-95.

44. Yamaguchi T, Omatsu N, Matsushita S, Osumi T. ***Cgi-58 Interacts With Perilipin And Is Localized To Lipid Droplets Possible Involvement Of Cgi-58 Mislocalization In Chanarin-Dorfman Syndrome.*** J Biol Chem 2004; 279(29): 30490-7.

45. Nagy HM, Paar M, Heier C, Moustafa T, Hofer P, Haemmerle G, et al. ***Adipose triglyceride lipase activity is inhibited by long-chain acyl-coenzyme A.*** Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Biol Lipid 2014; 1841(4): 588-94.

46. Yang X, Lu X, Lombès M, Rha GB, Chi Y-I, Guerin TM, et al. ***The G 0/G 1 switch gene 2 regulates adipose lipolysis through association with adipose triglyceride lipase***. Cell metabol 2010; 11(3): 194-205.

47. Schweiger M, Paar M, Eder C, Brandis J, Moser E, Gorkiewicz G, et al. ***G0/G1 switch gene-2 regulates human adipocyte lipolysis by affecting activity and localization of adipose triglyceride lipase.*** J lipid Res 2012; 53(11): 2307-17.

48. Louche K, Badin P-M, Montastier E, Laurens C, Bourlier V, De Glisezinski I, et al. ***Endurance exercise training up-regulates lipolytic proteins and reduces triglyceride content in skeletal muscle of obese subjects***. J Clinical End Metabol 2013; 98(12): 4863-71

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vo 26 | NO 1 | Apr 2018
Received: 16 Oct 2017
Accepted: 30 Dec 2017

Effect of endurance training on protein expression of *CGI-58*, *ATGL* and serum levels of insulin and glucose in streptozotocin-induced diabetic rats

Mohammad Hassan Dashti khavidaki [*1], Mohammad Faramarzi [2], Akbar Azamian Jazi [2], Ebrahim Banitalebi[2]

Original Article

Introdution: The purpose of this study was Effect of endurance training on protein expression of *CGI-58*, *ATGL* and serum levels of insulin and glucose in streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: 24 male Wistar rats were randomly assigned to three groups of eight, including diabetic group with endurance exercise (D-E), diabetic (D) and healthy control group (Con). After induction of diabetic rats by injection streptozotocin was administered intraperitoneal , endurance exercise was applied for eight weeks, three sessions pre week in diabetic rats. Exercise intensity was equal to a speed of 22-25 m / min. The relative expression of *CGI-58* and *ATGL* protein was measured with western blot technique And Serum insulin and glucose levels were measured with a specialized kit. One-way ANOVA test was performed using SPSS-20 software and at a significance level less than 5%.

Results: Results showed that *ATGL* and *CGI-58* values were significantly different between the three groups ($p < 0.001$). *ATGL* difference between the groups of D-E with Con ($p = 0.001$) and D ($p = 0.001$)was significant. *CGI-58* difference between the groups of D-E with Con ($p = 0.001$) and D ($p = 0.002$)was significant.Also, serum glucose and insulin levels decreased significantly after eight weeks of training ($p < 0.05$).

Conclusion: : It seems that *CGI-58* play a vital role in activating lipolysis by *ATGL* and Increasing in *CGI-58* leads to an increase in *ATGL* and ultimately leads to increased levels of intramuscular triglyceride oxidation and improved insulin resistance.

Keywords: *CGI-58*, *ATGL*, endurance exercise, insulin, glucose

Citation: Dashti khavidaki MH, Faramarzi M, Azamian Jazi A, Banitalebi E. **Effect of endurance training on protein expression of CGI-58, ATGL and serum levels of insulin and glucose in streptozotocin-induced diabetic rats.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26(1): 85-96.

[1]Assistant professor in exercise physiology, Payame Noor University, yazd, Iran
[2]Associate Professor in exercise physiology, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09133582186, **email:** Dashty54@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-02-15]