افزایش در محتوی mRNA انتقال دهنده‌های لاکتات متعاقب القاء دیابت و تمرین استقامتی در مغز رت های دیابتی

روح الله نیکویی[1*]، ملیحه آوسه[2]، علی قاسمی کهریزسنگی[3]، محسن منظری توکلی[2]

۱) گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرمان، کرمان، ایران

۲) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۳) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه قم، قم، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/٤/۲ تاریخ پذیرش: ۹۳/٦/۱

چکیده

مقدمه: سوبستراهای غیر گلوکزی از جمله کتون بادی ها و لاکتات نقش مهمی را در تامین انرژی مغز در شرایط دیابت و چاقی ایجاد می کند. هدف از مطالعه حاضر تعیین تاثیر تمرین استقامتی بر میزان بیان ژن انتقال دهنده های لاکتات MCT1 و MCT2 و MCT4 در مغز موش های صحرایی سالم و دیابتی بود.

مواد و روش ها: تعداد ۳۵ موش صحرایی نژاد ویستار نر در سن ۸ هفتگی در چهار گروه کنترل سالم(n=۷)، تمرینی سالم(n=۸)، کنترل دیابتی(n=۱۰) و تمرینی دیابتی(n=۱۰) تقسیم شدند. دیابت از طریق ترکیب تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین ایجاد و تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته بر گروه های تمرینی اعمال شد. بیان نسبی ژن MCT1، MCT2 و MCT4 در کورتکس، هیپوکمپ و مخچه با تکنیک Realtime-PCR انجام و با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه گردید. جهت تعیین معنی دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید.

یافته های پژوهش: القاء دیابت باعث افزایش قابل توجه بیان ژن MCT1 در کورتکس(۱/۹۱ برابر)، MCT2 در کورتکس (۱/۹۸ برابر)، هیپوکمپ(۱/۷۰ برابر) و مخچه(۲/۵۲ برابر) گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم گردید. بیان ژن MCT1 در کورتکس بین گروه های تمرینی دیابتی و کنترل دیابتی معنی دار بود($P<0.05$). تفاوت معنی دار بین بیان ژن MCT2 در کورتکس($P<0.05$) و مخچه($P<0.05$) بین گروه های تمرینی دیابتی و کنترل دیابتی دیده شد.

بحث و نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغییرات حاصل از تمرین و دیابت در بیان ژن انتقال دهنده های لاکتات در جهت حمایت از برداشت مغزی لاکتات صورت می گیرد.

واژه های کلیدی: بیان ژن انتقال دهنده های لاکتات، تمرین استقامتی، دیابت نوع ۱

*نویسنده مسئول: گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرمان، کرمان، ایران

Email: r_nikooie@uk.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

مقدمه

مغز انسان میزان انرژی قابل توجهی را جهت ایجاد تعادل یونی در حین انتقالات سیناپسی و... مورد استفاده قرار می دهد(۱). با این که گلوکز سوخت ارجح مغز می باشد اما در شرایط خاص مثل گرسنگی و شرایط دیابت که برداشت مغزی گلوکز کاهش می یابد، انرژی مورد نیاز مغز از طریق سوبستراهای متابولیکی جایگزین همانند کتون بادی ها و لاکتات تامین می شود(۲،۳). علی رغم توانایی مغز در برداشت کتون بادی ها و استفاده از آن ها به عنوان منبع انرژی، استفاده از این منبع انرژی تنها به مناطق خاصی از مغز محدود می شود(۴) و به همین دلیل استفاده از لاکتات به عنوان یک سوبسترای جایگزین که قابلیت تولید انرژی در مغز را داراست، به عنوان یک سوبسترای جایگزین مطرح شده است.

استفاده از لاکتات به عنوان منبع انرژی در مغز اولین بار در قالب نظریه شاتل لاکتات نورون- استروسیت توسط پلرین ارائه شد(۵). در این نظریه افزایش فعالیت استروسیت به افزایش مصرف انرژی منجر می شود که باعث تحریک گلیکولیز و نهایتاً تجمع لاکتات در استروسیت می گردد. با افزایش غلظت لاکتات در استروسیت خروج آن به درون مایع خارج سلولی اتفاق می افتد که بر اساس شیب غلظت انجام می شود(۶). لاکتات مایع بین سلولی می تواند توسط نورون ها برداشت و با تبدیل به پیروات در داخل نورون، تامین انرژی نورون به صورت هوازی را برعهده بگیرد. فرآیند انتقال لاکتات بین بخش های مختلف مغز عمدتاً به روش کوترانسپورت با یون هیدروژن و از طریق مونوکربوکسیلات ترانسپورترها(MCTs) صورت می گیرد(۹-۷). در سیستم عصبی مرکزی CNS انسان و حیوان MCT های مختلفی بیان می شود که ۳ ایزوفرم MCT1، MCT2 و MCT4 ایزوفرم های اصلی هستند(۱۱،۱۰). MCT1 و MCT2 به میزان زیادی در قشر مغز، هیپوکامپ و مخچه افراد جوان و مغز موش یافت می شوند(۱۱،۱۰) در حالی که MCT4 به طور عمده در سلول های استروسیت بیان می شود(۱۱،۱۰).

علاوه بر لاکتات حاصل از متابولیسم استروسیت ها که توسط نورون مصرف می شود، نورون ها می توانند لاکتات موجود در جریان خون را نیز برداشت و در جهت تولید انرژی به کار گیرند(۱۲). این برداشت سلولی به دلیل وجود MCT2 در غشای نورون میسر می شود. نشان داده شده است در شرایطی که غلظت لاکتات خون بالا می رود- همانند آن چه در حین تمرین اتفاق می افتد- برداشت مغزی لاکتات بیشتر و استفاده از این سوبسترا توسط مغز در تامین انرژی افزایش می یابد(۱۶-۱۲). برداشت لاکتات از طریق MCT ها توسط سلول های مغزی نقش مهمی در متابولیسم مغز در شرایطی که برداشت گلوکز توسط مغز دچار اختلال می شود، نیز دارد. نشان داده شده است که برداشت مغزی لاکتات نسبت مستقیم با غلظت شریانی آن دارد و در شرایط هایپرلاکتاتمیا اتکای مغز به این سوبسترای انرژی بیشتر می شود(۱۲). مورد اخیر در شرایط دیابت نیز دیده می شود جایی که هم غلظت لاکتات خون بالاست(۱۵) و هم برداشت گلوکز توسط مغز نقصان دارد(۱۷). به همین دلیل می توان این فرضیه را توسعه داد که لاکتات می تواند در شرایط دیابت به عنوان منبع مهم در تولید انرژی مغز نقش داشته باشد.

استفاده از لاکتات توسط مغز در جهت تامین انرژی بستگی به برداشت آن از جریان خون از یک طرف و تبادل آن بین قسمت های مختلف مغز از طرف دیگر دارد که هر دو فرآیند از طریق مونوکربوکسیلات ترانسپورترها صورت می گیرد. عوامل متعددی نحوه تنظیم و بیان MCTs را تحت تاثیر قرار می دهند. نشان داده شده است که تمرین(۱۹،۱۸) و هایپوکسی(۲۰) باعث افزایش بیان MCTs می شوند در حالی که فرآیند معکوس با انجام تعلیق عضو(۲۱) و عصب زدایی(۲۲) گزارش گردیده است. علی رغم انجام تحقیقات متعدد در زمینه تنظیم بیان MCTs در بافت هایی نظیر عضله اسکلتی و قلب... مطالعه در زمینه تاثیر تمرین بر بیان MCTs در مغز به انجام نرسیده است. با در نظر گرفتن این موضوع که مغز در حین تمرین به عنوان یک بافت غیر فعال یا غیر تمرینی در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

نظر گرفته می شود، بیشتر سازگاری های متابولیک این بافت در راستای تغییرات متابولیکی جریان خون انجام می گیرد. با توجه به این که غلظت لاکتات خون در حین تمرین دستخوش افزایش و تا حدود یک و نیم ساعت بعد از تمرین نیز بالا باقی می ماند و با در نظر گرفتن این که برداشت مغزی لاکتات وابسته به سطوح خونی این سوبسترا است، می توان این فرضیه را توسعه داد که تمرین می تواند بر بیان MCTs در مغز اثرگذار باشد. لذا تحقیق حاضر در جهت بررسی بیان ژن MCT1، MCT2 و MCT4 در قشر مغز، هیپوکامپ و مخچه به دنبال اعمال دیابت و تعیین نقش احتمالی تمرین استقامتی بر بیان ژن این انتقال دهنده ها در مغز موش های صحرایی سالم و دیابتی به اجرا درآمد.

مواد و روش ها

حیوان و برنامه تمرینی: تعداد ۳۵ رت نژاد ویستار نر در سن ۶ هفتگی از مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان تهیه و در شرایط دمایی ۴±۲۲ درجه سانتی گراد تحت سیکل ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی نگهداری و با غذای مخصوص رت و آب تغذیه شدند. بعد از گذشت ۲ هفته موش های صحرایی بر اساس وزن همسان سازی و به طور تصادفی در چهار گروه کنترل سالم(n=۷)، تمرینی سالم(n=۸)، کنترل دیابتی(n=۱۰) و تمرینی دیابتی(n=۱۰) تقسیم شدند. در این مطالعه تجربی، دیابت از طریق تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین(سیگما) به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در بافر سیترات ۰/۱ مولار(PH=۴/۵) بعد از ۶ ساعت ناشتایی در دو گروه دیابتی ایجاد شد(۲۳). ۴۸ ساعت بعد از تزریق دارو، نمونه خونی از چشم حیوان جمع آوری و جدا سازی سرم با ۴ درجه سانتی گراد، ۱۰ دقیقه در g ۳۰۰۰ انجام و غلظت گلوکز با روش آنزیماتیک گلوکز اکسیداز با کیت شرکت پارس آزمون اندازه گیری گردید. غلظت گلوکز بالاتر از ۱۸۰ میلی گرم/دسی لیتر به عنوان دیابت تعریف(۲۳) و موش های صحرایی واجد شرایط وارد تحقیق شدند.

برنامه تمرینی: در ابتدای کار ۵ روز دوره آشناسازی با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و با زمان ۲۰-۱۵ دقیقه انجام گرفت. تمرین نهایی در هفته آخر شامل تمرین ۵ روز در هفته، هر جلسه ۶۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بود که طبق جدول شماره ۱ این کار به صورت تدریجی انجام گرفت.

جدول شماره ۱. مشخصات برنامه تمرینی

زمان	آشناسازی ۵ روز	هفته۱	هفته ۲	هفته۳	هفته۴	هفته۵	هفته ۶	هفته۷	هفته۸
سرعت(متر در دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۲۷	۲۷	۳۰	۳۰
زمان(دقیقه)	۲۰	۳۰	۴۰	۴۰	۵۰	۵۰	۵۵	۶۰	۶۰

نحوه استخراج بافت: ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی موش های صحرایی به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین(۹۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین(۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش و قشر مغز، مخچه و هیپوکامپ سریعاً استخراج و در نیتروژن ۸۰- منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگهداری شدند.

استخراج RNA: حدود ۵۰-۲۰ میلی گرم از هر بافت با روش هاون کوبی در نیتروژن مایع پودر گردید. جهت استخراج totalRNA به نسبت ۱ به ۱۰ در ایزول هموژن گردید. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی هموژن حاصل در g ۱۲۰۰۰ ، ۴ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزول اولیه با کلروفورم مخلوط و محصول در ۴ درجه ساتی گراد، در g ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد و بخش معدنی و آبی از هم جدا گردید، بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در ۴ درجه سانتی گراد، در g ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شست و شو و در ۲۰Lµ آب RNAs-Free حل شد. غلظت RNA با استفاده از دستگاه nonodrop سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید(۲۴). جهت اطمینان بیشتر از صحت تخلیص

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

RNA تعدادی از RNA های تخلیص شده به طور تصادفی روی ژل آگارز ۲ درصد الکترفورز شد و مشاهده باندهای RNA های ریبوزومی S ۱۸ و S ۲۸ به طور منفک صحت تخلیص را تایید کرد.

سنتز cDNA: سنتز cDNA با استفاده از ۱ میکروگرم از RNA و با استفاده از Randomhexamerprimer و آنزیم MulvReversetranscriptase طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد.

Realtime–PCR: در ابتدای کار میزان غلظت بهینه cDNA و هم چنین پرایمرهای مربوط به هر ژن با استفاده از آزمایش سریال غلظت برای هر کدام به طور جداگانه مشخص شد به طوری که کمترین میزان دایمر مشاهده شد. Real time–PCR با استفاده از (2x)Premix Ex Taq II و با استفاده از غلظت مناسب از cDNA انجام گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۲ گزارش شده است. برنامه Real time-PCR شامل: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه– ۹۵° به مدت ۲۰ ثانیه، ۶۲° به مدت ۱ دقیقه(تکرار ۴۰ سیکل) بود. از S ۱۸ به عنوان ژن کنترل استفاده گردید و میزان بیان این ژن به صورت توامان با هر ژن اندازه گیری شد و بیان نسبی ژن های مورد نظر با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه گیری شد(۲۵).

جدول شماره ۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده در تحقیق

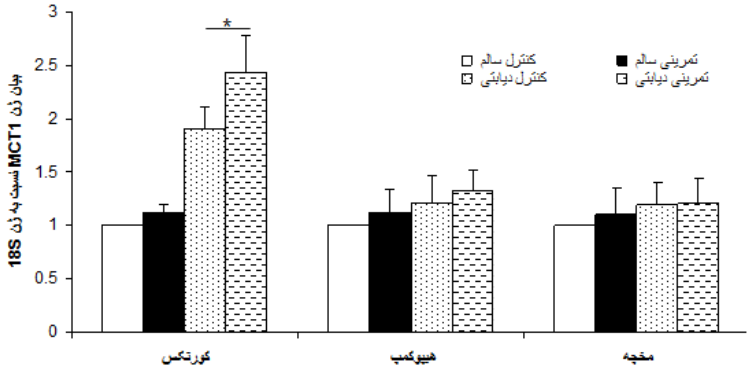
ژن	Forwardprimer(5´→3´)	Reverseprimer (5´→3´)	Gene bank
MCT1	GCTGTCATGTATGCCGGA	CAATCATAGTCAGAGCTGGG	NM-012716
MCT2	TTTACCCATAGAGGCTTTTTG	TGATTCGGAGATGAGACTT	NM_017302
MCT4	GCTGGCTATGCTGTATGGC	TTGAGAGCCAGACCCAAGC	NM-030834
18S	GTCGGCATCGTTTATGGTCG	GTTGGTTTTCGGAACTGAGGC	

روش های آماری: بخش آمار توصیفی از شاخص های پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده شد. در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون کلوموگروف–اسمیرنف استفاده شد. هم چنین همسان بودن واریانس ها با آزمون لوین(Leven) سنجیده شد. جهت تعیین معنی دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک راهه(ONEWAYANOVA) و آزمون تعقیبی توکی(Tukey) استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزارهای Excel vol.2010 و SPSS vol.18 استفاده شد.

یافته های پژوهش

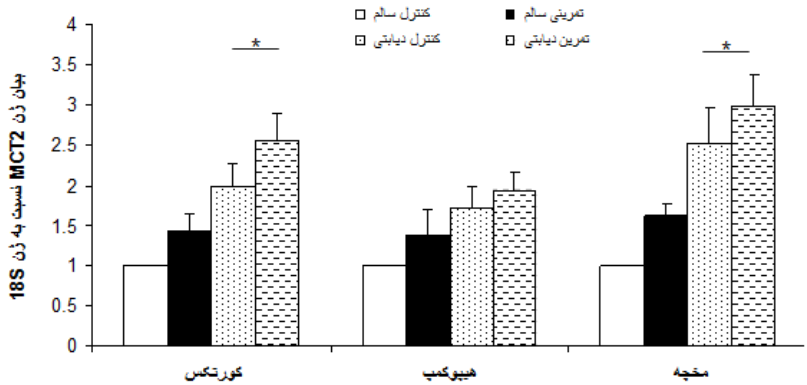
القاء دیابت باعث افزایش قابل توجه بیان ژن MCT1 در کورتکس(۰/۲۲±۱/۹۱ برابر) و افزایش اندک این ژن در هیپوکمپ(۰/۱۵±۱/۲۰ برابر) و مخچه(۰/۱۴±۱/۱۸ برابر) گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم گردید(نمودار شماره ۱). تمرین استقامتی تاثیر قابل توجهی بر بیان ژن MCT1 نداشت. بیان ژن MCT1 در کورتکس بین گروه های تمرینی دیابتی و کنترل دیابتی معنی دار بود($P<0.05$).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]



نمودار شماره ۱. بیان ژن MCT1 در قسمت های مختلف مغز در گروه های تحقیق. کنترل سالم(n=۷)، تمرینی سالم(n=۷)، کنترل دیابتی(n=۷) و تمرینی دیابتی(n=۷)، *اختلاف معنی دار(P<0.05)

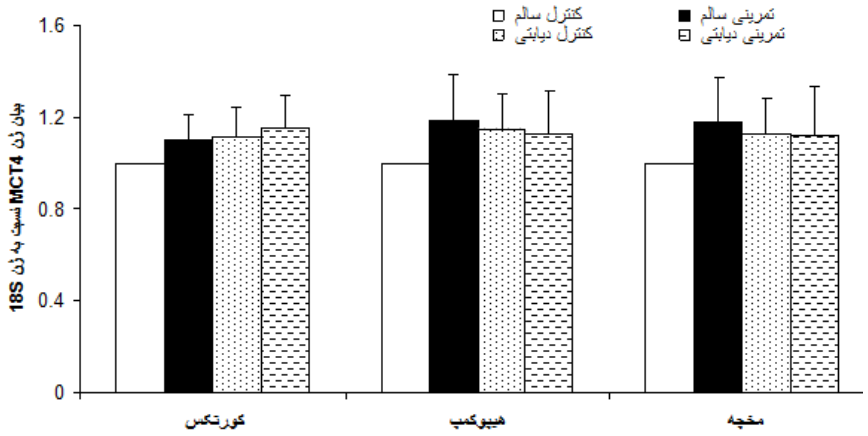
القاء دیابت هم چنین باعث افزایش قابل توجه بیان ژن MCT2 در کورتکس(۱/۹۸ برابر)، هیپوکمپ (۱/۷۰ برابر) و مخچه(۲/۵۲ برابر) گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم گردید(نمودار شماره ۲). تمرین استقامتی نیز تاثیر قابل توجهی بر بیان ژن MCT2 داشت و بیان این ژن در کورتکس(۱/۴۲ برابر) و مخچه (۱/۶۲ برابر) گروه تمرین سالم در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش یافت. بیان ژن MCT1 در کورتکس(P<0.05) و مخچه(P<0.05) بین گروه های تمرینی دیابتی و کنترل دیابتی معنی دار بود(نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲. بیان ژن MCT2 در قسمت های مختلف مغز در گروه های تحقیق. کنترل سالم(n=۷)، تمرینی سالم(n=۷)، کنترل دیابتی(n=۷) و تمرینی دیابتی(n=۷)، *اختلاف معنی دار(P<0.05)

القاء دیابت و انجام تمرین استقامتی تاثیری بر بیان ژن MCT4 در هیچ کدام از مناطق مغز نداشت(نمودار شماره ۳).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]



نمودار شماره ۳. بیان ژن MCT4 در قسمت های مختلف مغز در گروه های تحقیق. کنترل سالم(n=۷)، تمرینی سالم(n=۷)، کنترل دیابتی(n=۷) و تمرینی دیابتی(n=۷)

بحث و نتیجه گیری

مهم ترین یافته های این تحقیق به شرح زیر بود: دیابت و تمرین به طور قابل توجهی بیان ژن MCT1 و MCT2 را در سطح رونویسی دستخوش تغییر می نماید. MCT2، ایزوفرمی است که محتوی mRNA آن در قسمت های مختلف مغز، در شرایط دیابت بیشترین تغییرات را داشته و هم چنین بیشترین تمرین پذیری را از خود نشان می دهد. تغییرات حاصل از تمرین و دیابت در بیان ژن انتقال دهنده های لاکتات در جهت حمایت از برداشت مغزی لاکتات اتفاق می افتد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که الگوی تغییرات بیان ژن MCT1 و MCT2 در مناطق مختلف مغز در اثر ایجاد دیابت متفاوت است چرا که در بعضی از مناطق مثل کورتکس و مخچه اتفاق افتاد و در مناطق دیگر مثل هیپوکمپ اتفاق نیفتاد. تنها مطالعه نزدیک به مطالعه حاضر، مطالعه پیر و همکاران است(۲۶) که بر موش های صحرایی چاق انجام گردیده است و بیان می دارد که پراکندگی MCTs در قسمت های مختلف مغز بعد از یک دوره مصرف غذای پرچرب به شکل متفاوت اتفاق می افتد. چندین عامل می تواند این الگوی متفاوت را تفسیر نماید: اول این که هایپوگلیسمیا جزء جدا نشدنی بیماری دیابت نوع ۱ است و میزان فعال شدن بخش های مختلف مغز در پاسخ به هایپوگلیسمیا متفاوت است. در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ قسمت هایی از مغز مانند کورتکس در پاسخ به هیپوگلیسمی بیشتر از دیگر مناطق نظیر مخچه فعال می شوند(۲۷). بنا بر این فعالیت متفاوت قسمت های مختلف مغز در پاسخ به هیپوگلیسمی می تواند دلیلی بر بیان ناهمگون MCTs در مغز قسمت های مختلف مغز بعد از اعمال دیابت باشد. عامل دوم سطوح اولیه این انتقال دهنده ها در مناطق مختلف مغز است چرا که تغییرات مشاهده شده در تحقیق حاضر وابسته به سطوح اولیه بودند به این صورت که بیشترین میزان افزایش در بیان MCTs در قسمت هایی دیده شد که انتقال دهنده کمترین بیان را در حالت نرمال دارد. به عنوان مثال بیان MCT2 در مخچه و کورتکس در حالت طبیعی از بیان آن در هیپوکمپ کمتر است و در مطالعه ما به دنبال اعمال دیابت بیان این ژن در مخچه و کورتکس نسبت به هیپوکمپ بیشتر بود. به دلیل این که به احتمال بسیار زیاد افزایش بیان MCTs در مغز به منظور حمایت بیشتر استفاده این اندام از لاکتات و دیگر مونوکربوکسیلیک اسیدها اتفاق می افتد، لذا به احتمال زیاد در مناطقی از مغز که بیان MCTs در آن ها بالا است نیاز به افزایش بیان این انتقال دهنده ها کمتر حس می شود و به تبع آن تغییرات این مناطق نیز کمتر خواهد بود. بر عکس در مناطقی که بیان MCTs در آن ها پایین است عدم برداشت کافی لاکتات و دیگر مونوکربوکسیلیک اسیدها

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

منجر به افزایش بیان MCTs در این نواحی گردیده تا از متابولیسم مغزی حمایت نماید. یافته جالب تحقیق حاضر این بود که تمامی تغییرات ایجاد شده در بیان MCTs متعاقب القای دیابت در جهت حمایت از سوخت لاکتات در مغز بود. MCT4 در اثر دیابت تغییر چشمگیری در نواحی مختلف مغز نشان نداد در حالی که دو ایزوفرم دیگر مخصوصاً MCT2 تغییرات فاحش داشتند. نتایج تحقیقات پیشین موید این نکته است که MCT4 در دستگاه عصبی بیشتر در خروج سلولی لاکتات و MCT1 و MCT2 بیشتر در برداشت سلولی این سوبسترا ایفای نقش می کنند(۲۸،۲۹). لذا چنان چه تغییرات مشاهده شده در رونویسی این ژن ها در سطح ترجمه نیز اتفاق بیفتد و به بیان پروتئینی بیشتر این انتقال دهنده ها در مغز منجر شود، تغییرات به گونه ای خواهند بود که از متابولیسم لاکتات در مغز حمایت خواهند کرد.

انجام تمرین استقامتی در گروه دیابتی تمرین کرده به افزایش معنی دار بیان ژن MCT2 و MCT1 در کورتکس و هیپوکمپ گردید. مطالعات مربوط به اثر تمرین استقامتی بر بیان MCTs در مغز بسیار محدود است. معدود مطالعات انجام شده، مطالعه هوشینو(۳۰) و همکاران است که نشان دادند تمرین حاد می تواند باعث افزایش بیان MCT2 در مخچه موش شود و هم چنین مطالعه تاکیموتو و همکاران(۳۱) نشان دادند که تمرین طولانی مدت باعث افزایش بیان ژن MCT1، MCT2 و MCT4 در کورتکس مغز موش های صحرایی سالم می شود. هر دوی این تحقیقات به بررسی اثر حاد تمرین و آن هم در شرایط سالم پرداخته اند و نتایج مبنی بر اثر بلند مدت تمرین بر بیان MCTs در مغز در شرایط طبیعی و دیابت وجود ندارد. این مهم در تحقیق حاضر به انجام رسید جایی که اثر تمرین استقامتی بربیان ژن MCTs نیز در مناطق مختلف مغز متفاوت بود. از آن جایی که بیشترین میزان تغییر MCT2 و MCT1 در کورتکس و مخچه اتفاق افتاد و با توجه به این که فعالیت این دو قسمت در حین تمرین افزایش می یابد، لذا می توان این فرضیه را توسعه داد که تمرین می تواند با افزایش فعالیت این مناطق و به تبع آن افزایش نیاز به انرژی باعث ایجاد تغییرات متابولیکی در این نواحی شود. هم چنین افزایش در میزان لاکتات خون در حین تمرین عاملی است که به واسطه آن اثرات تمرینی بر بافت های غیر تمرینی از قبیل مغز، کبد و... واسطه گری می شود. در حمایت از این موضوع در تحقیقات قبلی نشان داده شده است که تزریق درون صفاقی لاکتات به مدت ۱۴ روز در موش های صحرایی بالغ باعث ایجاد سازگاری هایی گردیده است که افزایش با تغییرات حاصل از اعمال تمرین استقامتی بر گروه تجربی معادل بوده است(۳۲). در طی تمرین میزان لاکتات خون افزایش می یابد و باعث استفاده بیشتر مغز و قلب از لاکتات به عنوان سوخت می گردد که نتیجه غایی تداوم این عمل سازگاری در بیان انتقال دهنده های این سوبسترا می باشد. با توجه به این که در اکثر موارد انجام تمرین استقامتی به افزایش در بیان MCT1 در بافت های مختلف منجر می شود، در ابتدای این تحقیق انتظار بر افزایش بیان ژن MCT1 بود اما تغییرات این ایزوفرم به غیر از کورتکس در نواحی دیگر مشاهده نشد. در مورد MCT1، انتهای 3َ بسیار بزرگ است(۱/۶ kb) که می تواند با اتصال به فاکتورها یا پروتئین های تنظیمی نقش ترجمه ای برای این ایزوفروم را ایفا کند. وجود این منطقه بسیار بزرگ غیر ترجمه ای می تواند فرآیند نسخه برداری آن را تا حدود زیادی کاهش دهد و این احتمال وجود دارد که سازگاری این ایزوفرم در پاسخ به تمرین استقامتی بیشتر در سطح ترجمه اتفاق بیفتد.

به طور کلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که دیابت و تمرین به طور قابل توجهی بیان ژن MCT1 و MCT2 را در سطح رونویسی دستخوش تغییر می نماید. تغییرات حاصل از تمرین و دیابت در بیان ژن انتقال دهنده های لاکتات در جهت حمایت از برداشت مغزی لاکتات صورت می گیرد.

سپاسگزاری

این تحقیق در قالب طرح پژوهشی " تأثیر تمرین استقامتی بر بیان ژن مونوکربوکسیلات ترانسپورترهای مغز در رت های سالم و دیابتی" با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان انجام پذیرفته است، لذا نویسندگان بدینوسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را به جهت حمایت مالی ابراز می دارند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

References

1 .Belanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte neuron metabolic cooperation. Cell Metab 2011; 7;14:724-38.

2.Anthony LM. Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. European J Pharmacol 2004;490:147–58.

3. Jussi H, Kirsi AV, Lauri N, Jarna CH, Miikka-Juhani H, Marco B, et al. Effects of Insulin on Brain Glucose Metabolism in Impaired Glucose Tolerance. Diabetes 2011; 60:443–7.

4. Hawkins RA, Biebuyck JF. Ketone bodies are selectively used by individual brain regions. Science 1979; 205: 325–7.

5. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocyte stimulates aerobic glycolysis:a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc Natl Acad Sci1994;91:5–30.

6. Brooks GA. Lactate shuttles in Nature. Biochem Soc Trans 2002;30:258-64.

7. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. J Physiol2009;23:5591-600.

8. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family role and regulation. IUBMB Life 2012; 64:109-19.

9.Luc P, Andrew P, Halestrap KP. Cellular and subcellular distribution of monocarboxylate transporters in cultured brain cells and in the adult brain. J Neurosci Res 2005;79:55–64.

10. Karin P, Luc P. Monocarboxylate transporters in the central nervous system distribution, regulation and function. J Neurochem2005; 94:1–14.

11.Gerrit vH, Morten S, Peter R, et al. Blood lactate is an important energy source for the human brain. J Cereb Blood Flow Metab2009;29:1121–9.

12. Boumezbeur F, Petersen K F, Cline GW, Mason GF, Behar KL, Shulman GI, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. J Neurosci 2010;30:13983–91.

13. Matthias TW, Renaud J, Alfred B, Pierre JM, Bruno W. In Vivo Evidence for Lactate as a Neuronal Energy Source. J Neurosci 2011;31:7477–85.

14. Gallagher CN, Carpenter KL, Grice P, Howe DJ, Mason A, Timofeev I, et al. The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle a 13clabelled microdialysis and high resolution nuclear magnetic resonance study. Brain 2009;132:2839 –49.

15.Peter R, Matthias TW, Carsten L. Cerebral glucose and lactate consumption during cerebral activation by physical activity in humans. FASEB J 2011; 25:2865-73.

16. Taisuke E, Yoshida Y, Hatta H, Bonen A. Exercise training alleviates MCT1 and MCT4 reductions in heart and skeletal muscles of STZinduced diabetic rats. J Appl Physiol2003; 94:2433–8.

17. Bishop D, Edge J, Thomas C , Mercier J. Effects of high intensity training on muscle lactate transporters and postexercise recovery of muscle lactate and hydrogen ions in women. Am J Physiol Reg Inte Comp Physiol2008;295:1991–8.

18. Thomas C, Bishop D, Moore MT, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles influence of chronic metabolic alkalosis. Am J Physiol Endocrinol Metab2007;293:916–22.

19.Heredia FP, Wood IS , Trayhurn P. Hypoxia stimulates lactate release and modulates monocarboxylate transporter (MCT1, MCT2, and MCT4) expression in human adipocytes. Pflug Arch Eur J Physiol 2010;459:509–18.

20. Dubouchaud H, Granier P, Mercier J, Le PC, Prefaut C. Lactate uptake by skeletal muscle sarcolemmal vesicles decreases after 4 wk of hindlimb unweighting in rats. J Appl Physiol 1996;80: 416–21.

21.Mccullagh KJA, Bonen A. Reduced lactate transport in denervated rat skeletal muscle. Am J Physiol Reg Inte Comp Physiol 1995;268:884–8.

22. Fırat U, Kaya S, Cim A, Büyükbayram H, Gökalp O, Dal MS, et al. Increased caspase-3 immunoreactivity of erythrocytes in STZ diabetic rats. Exp Diabetes Res 2012; 2012:316384.

23.Nikooie R, Rajabi H, Gharakhanlu R, Atabi F, Omidfar K, Aveseh M, et al. Exercise-induced changes of MCT1 in cardiac and skeletal muscles of diabetic rats induced by high fat diet and STZ. J Physiol Biochem 2013;69:865-77.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

24.Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods2001;25:402-8.
25.Pierre K, Parent A, Jayet PY, Halestrap AP, Scherrer U, Pellerin L. Enhanced expression of three monocarboxylate transporter isoforms in the brain of obese mice. J Physiol 2007 1;583:469-86.
26. Musen G, Simonson DC, Bolo NR, Driscoll A, Weinger K, Raji A, et al. Regional brain activation during hypoglycemia in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1450–7.
27.Pellerin L, Pellegri G, Martin JL, Magistretti PJ. Expression of monocarboxylate transporter mRNAs in mouse brain: support for a distinct role of lactate as an energy substrate for the neonatal vs. adult brain. Proc Natl Acad Sci 1998;31;95:3990-5.
28.Koehlerstec EM, Simpson IA, Vannucci SJ, Landschulz KT, Landschulz WH. Monocarboxylate transporter expression in mouse brain. Am J Physiol1998; 275: 516-24.
29.Hoshino D, Kitaoka Y, Setogawa S, Masuda H, Tamura Y, Yanagihara D, et al. Acute exercise increases monocarboxylate transporter 2 expression in mouse cerebellum. FASEB J2013;27:710-8.
30.Takimoto M, Takeyama M, HamadaT. Prolonged exercise upregulates expression of MCT1, MCT2, and MCT4 mRNA in the cerebral cortex of rat brain. FASEB J2013;27:782.
31. Lezi E, Lu J, Selfridge JE, Burns JM, Swerdlow RH. Lactate administration reproduces specific brain and liver exercise related changes. J Neurochem2013;127:91-100.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

Increase in mRNA Content of Lactate Transporters after Diabet Induction and Endurance Training the Brain of Diabetic Rats

Nikooei R[1], Aveseh M[2], Ghasemikahrizsangi A[3], Manzaritavakoli M[2]*

(Received: June 23, 2014 Accepted: August 23, 2014)

Abstract

Introduction: None-glucose substrates such as ketone bodies and lactate play an important role in sustaining the brain energy need in diabetes and obesity states. The aim of this study was to investigate the effect of endurance training on lactate transports gene expression in the brain of healthy and diabetic rats.

Materials & methods: Thirty five eight-weeks-old male Wistar rats were randomly divided into four groups; control (n=7), trained (n=8), diabetic control (n=10), and trained diabetic (n=10). Diabetes was induced by the intraperitonealinjection of streptozotocin, and 8weeks ofendurance training was applied on trained groups. Relative gene expression of MCT1, MCT2 and MCT4 expression in the cortex, hippocampus, and cerebellumwere measured by Real-time PCR,and gene expression was quantifiedby $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. The differences of variables between groups were tested using Analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post-hoc testwere used to determine wherever significant differences occurred.

Findings: Diabetes induction increased MCT1 gene expression in the cortex (1.91-fold) and MCT2 in the cortex (1.98 - fold), hippocampus (1.7-fold), and cerebellum (2.52 - fold) in the diabetic control as compared to the control group. There was a significant difference regarding MCT1 gene expression between the diabetic control and the trained diabetic ($P<0.05$). MCT2 gene expression in the cortex ($P<0.05$) and cerebellum ($P<0.05$) were significantly different between the diabetic control and the trained diabetic.

Discussion & Conclusion: The results of this study showedthat diabetes and exercise-induced changes in the lactate transporters gene expression were occurred in order to protection of the brain lactate uptake.

Keywords: Endurance training, Monocarboxylate transports gene expression, Type 1 diabetes

1. Dept of Physical Education, Islamic Azad University, Kerman Science and Research Branch ,Kerman, Iran
2. Dept of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Shahid Bahonar Kerman University, Kerman, Iran
3. Dept of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Physical Education, Qom University, Qom, Iran
** Corresponding author Email: r_nikooie@uk.ac.ir*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]