

تاثیر لیگاسیون عصب نخاعی بر بیان ژن های Tweak و Fn14 عضله EDL موش های نر ویستار پس از یک دوره تمرین HIT

عبدالرضا کاظمی^۱، الهه جهانشاهی^۲

چکیده

سابقه و هدف: مسیر Tweak /Fn14 پاسخ های فیزیولوژیکی مختلف شامل بقا سلول، تکثیر، تمایز، رگ زایی، مهاجرت و آپوپتوز را تنظیم می کند. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر لیگاسیون عصب نخاعی بر بیان ژن های Tweak و Fn14 عضله EDL موش های نر ویستار پس از تمرین HIT بود.

مواد و روش ها: بدین منظور، ۲۴ موش نر ویستار در ۲ گروه ۱۲ تایی کنترل (C) و تمرین (HIT) قرار گرفتند. گروه تمرین بعد از یک هفته آشناسازی برنامه ۴ هفته HIT را انجام دادند. سپس به طور تصادفی ساده به دو گروه ۶ تایی تمرین (HIT) و گروه لیگاسیون عصب نخاعی (HIT-SNL) قرار گرفتند. همزمان گروه کنترل نیز به دو گروه ۶ تایی کنترل (C) و لیگاسیون عصب نخاعی (C-SNL) تقسیم شدند. ۴ هفته پس از SNL موش ها قربانی و عضله EDL و نعلی استخراج و بیان ژن ها به روش کمی سازی داده ها Real-time PCR اندازه گیری شد و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دو راهه داده ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد کاهش فعالیت بدنی به شکل SNL سبب افزایش معنی داری بیان ژن های Tweak و Fn14 می شود (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/002$). همچنین انجام تمرین HIT قبل از SNL در گروه تمرین -SNL به طور قابل ملاحظه ای بیان ژن های Tweak و Fn14 را نسبت به گروه کنترل -SNL کاهش می دهد (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/001$). علاوه بر این، یافته ها نشان می دهد SNL اثر معنی داری بر نسبت وزن عضله نعلی به طول درشتنی دارد ($P=0/01$). از طرف دیگر انجام تمرینات HIT قبل از SNL سبب افزایش معنی دار آن شد ($P=0/03$).

نتیجه گیری: کاهش فعالیت بدنی به شکل لیگاسیون با افزایش بیان ژن های Tweak و Fn14 همراه بود. از طرف دیگر تمرین تناوبی شدید در کاهش ژن های آتروفیک موثر بوده است. با توجه به این یافته ها، انجام تمرینات HIT قبل از ابتلا به بی فعالیتی بتواند روند آتروفی عضلانی را کاهش دهد.

کلید واژه ها: لیگاسیون عصب نخاعی، ژن Tweak، ژن Fn14 و تمرین تناوبی شدید

کاهش توده عضلانی یا آتروفی زمانی اتفاق می‌افتد که تخریب پروتئین بیش از سنتز آن باشد (۱ و ۲). هر چند که آتروفی پیامد فرایندهای فیزیولوژیکی معینی از قبیل بی‌فعالیتی می‌باشد، ولی به عنوان یکی از ویژگی‌های اصلی در بسیاری از بیماری‌ها مورد توجه قرار می‌گیرد. در هر دو مورد وضعیت‌های پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی، ضعف و آتروفی عضلانی می‌تواند موجب کیفیت زندگی پائین، ناتوانی در انجام کارهای روزانه، خستگی و ایجاد بیماری‌های ثانویه مثل پوکی استخوان و دیابت شود. کاهش سطح مقطع تارهای عضلانی و متعاقب آن اختلال در قدرت، مشخصه اصلی آتروفی عضلانی می‌باشد. همچنین، آتروفی عضلانی به وسیله تغییر در ترکیب تار عضلانی ویژگی-می‌یابد (۲). آتروفی عضله اسکلتی در بیماری‌های گوناگون (دیابت ملیتوس، سرطان، سندرم نقص ایمنی اکتسابی، عفونت و بیماری مزمن انسداد ریوی)، پس از آسیب (بدون عصب شدن و آسیب تاندون)، بعد از بی‌حرکی طولانی مدت (گچ گیری و بستری شدن طولانی مدت)، بعد از بدون بار شدن (میکروگراویتی) و حتی در نتیجه بی‌تمرینی کاهش سطوح فعالیت پس از یک دوره فعالیت ورزشی (۳) ایجاد می‌گردد. عوامل مولکولی زیادی در آتروفی عضلانی ناشی از موارد فوق موثرند (۴).

هرچند که تا به حال پیشرفت‌های زیادی جهت شناخت سازوکارهای درون سلولی ضعف و آتروفی عضلانی و عوامل بالادست در راه اندازی برنامه آتروفی عضلانی ایجاد شده است ولی این سازوکارها به طور کامل شناخته نشده‌اند (۴-۹). اخیراً، سایتوکاین Tweak و گیرنده آن Fn14، به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی توده عضلات اسکلتی شناخته شده‌اند. در همین راستا، نشان داده شده است که فعال شدن TRAF6 و در نتیجه مسیرهای مختلف پائین دست آن در عضله اسکلتی در پاسخ به تحریکات کاتابولیکی بوسیله Tweak می‌باشد (۴). Tweak یک پروتئین چند عملکردی و عضوی از خانواده سایتوکاین‌های TNF می‌باشد. Tweak به گیرنده Fn14 (فاکتور رشد فیبروبلاست القا شده ۱۴) که پروتئین تراغشایی نوع I و عضوی از خانواده گیرنده TNF می‌باشد، متصل می‌شود (۵). مشخص شده است که محور Tweak / Fn14 پاسخ‌های فیزیولوژیکی مختلفی را شامل بقا سلول، تکثیر، تمایز، رگ‌زایی، مهاجرت و آپوپتوز را تنظیم می‌کند (۴). نشان داده شده است که بیان نابجای Tweak یا Fn14 با اثرات پاتولوژیکی زبان‌بار در بیماری‌های خودایمنی، آسیب کلیوی، اختلالات عصبی، انواع مختلف سرطان و اختلالات قلبی ارتباط دارد (۶). مطالعات اولیه نشان می‌دهد که Tweak اثرات مهمی بر سلول‌های عضلانی کشت داده شده دارد. Tweak موجب تکثیر مایوبلاست‌ها و مهار تمایز آن‌ها به مایوتیوب‌ها در محیط کشت می‌شود. به علاوه، Tweak مسیرهای سیگنالینگ NF- κ B و MAPK و کاهش سطوح MyoD در مایوبلاست‌های کشت داده شده می‌شود (۷ و ۸). اضافه کردن Tweak موجب کاهش در اندازه مایوتیوب‌ها و فعال شدن مسیرهای کاتابولیکی مختلف شد. پروتئین‌های ویژه عضله از قبیل زنجیره سنگین میوزین (MyHC)، که در وضعیت‌های کاتابولیکی سریعاً تحت پروتئولیز قرار می‌گیرند، در مایوتیوب‌هایی که Tweak به آن‌ها اضافه شد کاهش یافته بود (۸). مشاهده شده است که بیان دو لیگاز یوبی کویتین E3 ویژه عضله شامل MuRF1 و آتروژین ۱ در شرایط مختلف آتروفی عضلانی افزایش می‌یابند. در همین راستا پژوهشی نشان داده است که MuRF1 تجزیه MyHC را در شرایط آتروفی واسطه‌گری می‌کند (۹). از این رو، افزایش بیان MuRF1 و فعال شدن مسیر یوبی کویتین پروتئازوم یکی از سازوکارهای مهمی می‌باشد که Tweak موجب آتروفی عضلانی می‌شود. Tweak موجب بیان

MuRF1 و تحریک کونژوگه شدن یوبی کوئیتین با MyHC در میوتیوب‌های C2C12 می‌شود (۹). علاوه بر این، نشان داده شده است که سرکوب ژن MuRF1 یا درمان با مهار کننده پروتازوم قطر میوتیوب‌ها و سطوح MyHC را در میوتیوب‌های کشت داده شده با Tweak را بهبود می‌دهد (۱۰). مورد اخیر به صراحت نشان دهنده نقش محور FFn14 Tweak / در آتروفی به واسطه القا پروتازهای عضلانی می‌باشد.

علاوه بر این، گزارش شده است که Tweak موجب فعال شدن NF-κB می‌شود. NF-κB از طریق افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی، کموکاین‌ها و اجزای یوبی کوئیتین پروتازوم شامل MuRF1 در آتروفی عضلانی نقش دارد (۱۱). همچنین نقش FFn14 Tweak / در آتروفی فیزیولوژیک مشخص شده است. سطوح پروتئین و رونویسی FFn14 در عضلات اسکلتی موش‌ها در وضعیت‌های بی عصب شدن و بی تحرکی القا می‌شود (۱۲). وو و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که بیان FFn14 در عضله دوقلوی موش‌های قرار گرفته در شرایط تعلیق اندام تحتانی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۳). همچنین هیندی و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که Tweak از طریق سرکوب سطوح PGC-1α آتروفی عضلانی را القا می‌کند و بیان بیش از حد PGC-1α نه تنها می‌تواند برنامه آتروفی ناشی از Tweak را متوقف کند، بلکه همچنین بیان FFn14 را نیز در عضلات بدون عصب شده کاهش می‌دهد (۱۴). تجربی و همکاران (۲۰۱۴) دریافتند که محور پیام رسانی FFn14 Tweak / در آتروفی عضلانی ناشی از طریق فعال شدن موضعی سیستم‌های پروتئولیزی و مسیرهای التهابی نقش دارد (۱۵). تغییرات عضله اسکلتی با کاهش سطح فعالیت و همچنین به علت تغییرات متابولیکی و استرس اکسیداتیو که سبب افزایش آسیب‌های رادیکال آزاد در داخل سلول می‌شود، به‌طور معمول تشدید می‌شود (۱۶). از سوی دیگر، شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهند، سنتز پروتئین عضله در پاسخ به فعالیت بدنی در افراد جوان و مسن افزایش می‌یابد (۱۷). در همین راستا، پژوهشی نشان می‌دهد که افراد مسن و جوان هر دو افزایش قابل توجهی در MyoD و فاکتور تنظیم کننده عضله-زایی ۴ و کاهش در بیان ژن مایواستاتین پس از فعالیت ورزشی نشان داده‌اند (۱۸). همچنین، تعدیل مسیرهای وابسته به کلسیم پس از فعالیت‌های ورزشی گزارش شده است (۱۹). علاوه بر این، فعالیت بدنی آتروفی عضلانی را با افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای در تارچه‌های عضلانی بهبود می‌بخشد (۲۰). علاوه بر این، فعالیت ورزشی منظم می‌تواند با ایجاد سازگاری‌های فیزیولوژیکی مختلف، عملکرد ورزشی و عضلانی را از قبیل توانایی در حفظ بار کار زیر بیشینه برای یک دوره طولانی‌تر، دستیابی به یک برون ده توانی بیشتر در یک مسافت یا زمان ثابت بهبود بخشد (۲۱). همچنین، به عنوان یک مداخله موثر در کاهش از دست دادن توده و عملکرد عضلانی ارائه شده است (۲۲). که می‌تواند تغییرات مشخصی را در ویژگی‌های انقباضی تارهای عضلانی به سمت تارهای قوی‌تر ایجاد کند (۲۳).

بنابراین، با توجه به اثر مثبت فعالیت ورزشی بر بهبود توده عضلانی و افزایش عملکرد عضلانی، این سوال پیش می‌آید که آیا انجام فعالیت ورزشی شدید (معمولاً تارهای تند انقباض را فراخوانی می‌کنند) قبل از بدون بار کردن عضله اعم از آسیب عضلانی، گچ گرفتن، تعلیق اندام تحتانی، قطع عصب و یا فلج موقت نرون حرکتی می‌تواند بر بیان ژن‌های Tweak و FFn14 در عضله EDL به عنوان عضله تند انقباض است اثر گذار باشد؟ از این رو، هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی اثر یک دوره SNL بر بیان ژن‌های Tweak و FFn14 در عضله EDL موش‌های نژاد ویستار پس از یک دوره تمرینات HIIT بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و تجربی است. ۲۴ سر موش بالغ ۸ هفته‌ای با وزن 20 ± 290 گرم (در ابتدا) از دانشگاه علوم پزشکی کرمان خریداری گردید و در دو گروه کنترل ($n=12$) و HIIT ($n=12$) به صورت تصادفی قرار گرفتند. پس از ۱ هفته آشناسازی و سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه و سپس تقسیم تصادفی آن‌ها به دو گروه، گروه HIIT (در هفته اول آشناسازی موش‌های این گروه به منظور کاهش استرس بر روی تردمیل قرار گرفتند و با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر در دقیقه دویدند) به مدت ۴ هفته تمرین تناوبی شدید را ۵ روز در هفته انجام دادند و گروه کنترل به زندگی عادی خود در قفس ادامه دادند. پس از ۴ هفته هر دو گروه به دو زیر گروه که شامل ۶ سر موش بود تقسیم شدند. گروه کنترل (C) ($n=6$) طبق قبل به زندگی عادی در قفس ادامه دادند، گروه کنترل-لیگاسیون (C-SNL) ($n=6$) تحت جراحی به روش کیم و چانگ عصب پنجم کمری آن‌ها قطع شد، گروه HIIT ($n=6$) که قبلاً تمرینات تناوبی شدید را انجام دادند به زندگی عادی در قفس ادامه دادند و گروه تمرین-لیگاسیون (HIT-SNL) ($n=6$) بعد از ۴ هفته تمرین تحت جراحی به روش کیم و چانگ عصب پنجم کمری آن‌ها قطع شد. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات و دستورالعمل‌های سازمان بین المللی مطالعه درد (International Association for the Study of Pain) مورد بررسی و تایید قرار گرفت (کد اخلاق: EC/93-9/KNRC).

مدل SNL: مدل SNL روشی است که به طور گسترده برای مطالعه سازوکارهای درد نوروپاتیک و تأثیر داروها و رفتارهای مرتبط با درد مورد استفاده قرار می‌گیرد. جهت ایجاد مدل SNL، ابتدا رت‌ها با سدیم پنتوباریتول (۶۰ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی) بی‌هوش شده و سپس عصب پنجم کمری نخاعی آن‌ها بر اساس روش کیم و چانگ (۲۴) به طور محکم گره زده شد. به طور خلاصه در این روش، پس از اطمینان از بی‌هوشی حیوان عضلات بین مهره‌ای در سطح مهره چهارم کمری و دوم خاجی جدا شده و زائده عرضی مهره ششم کمری برداشته شد. عصب پنجم کمری سمت چپ نخاع مشخص و با ظرافت از اعصاب مجاور جدا می‌گردید. عصب پنجم کمری به طور محکم با استفاده از نخ مخصوص Thread silk، دقیقاً در انتهای دیستال جهت اطمینان از ایجاد اختلال در تمام فیبرها گره زده شد.

تمرین HIT: به منظور آشناسازی، موش‌های گروه تمرین به مدت ۵ روز روی نوار گردان مخصوص جوندگان (Model T510E, Diagnostic and Research, Taoyuan, Taiwan) با شیب صفر درصد و سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه دویدند. برنامه HIT شامل ۱۰ تکرار ۴ دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۸۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود که پس از هر تکرار ۲ دقیقه استراحت فعال انجام می‌شد. سرعت نوارگردان در طول برنامه تمرینی از ۱۶ تا ۲۶ متر در دقیقه (برابر با ۹۰-۸۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) متغیر بود که به صورت تدریجی افزایش می‌یافت. مدت برنامه تمرینی، ۴ هفته و هر هفته ۵ جلسه بود (۲۵).

موش‌های صحرایی در آزمایشگاه حیوانات در اطافی به ابعاد $1/60$ در $2/20$ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) دما (22 ± 3 سانتیگراد) و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. ۳ تا ۵ سر موش در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. در سرتاسر دوره پژوهش، موش‌ها توسط یک نفر جابجا و دستکاری می‌شدند.

پس از پایان پروتکل، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش و عضله بازکننده طویل انگشتان پا در سمت چپ استخراج شد و پس از وزن کردن بلافاصله در نیتروژن منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی در دمای ۸۰- نگهداری شدند. همچنین عضله نعلی^۱ نیز استخراج شد. پس از جداسازی کامل عضلات و بافت‌های پیوندی از استخوان درشت نی، طول بیشینه استخوان درشت نی توسط کولیس اندازه‌گیری شد. سپس به منظور نرمال‌سازی داده، توده عضلانی نعلی نسبت به طول درشت نی محاسبه شد (۲۶).

استخراج RNA، سنتز cDNA و Real time-PCR

جهت استخراج RNA تام از عضله بازکننده طویل انگشتان، این عضله به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent هموژن گردید. جهت جداسازی RNA از بخش پروتئینی، نمونه‌ها در دمای ۴°C، به مدت ۱۰ دقیقه، و با دور ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ شد. سپس کلروفرم مخلوط به نسبت ۱ به ۰/۵ با و به مدت ۱۵ ثانیه تکان داده شد. محصول در دمای ۴°C، ۱۵ دقیقه، ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند، بخش محتوای RNA برداشته و ایزوپروپانول مخلوط با نسبت ۱ به ۰/۵ و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری و سپس در ۴°C، ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. پلیت حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ μL آب RNase-Free حل گردید. غلظت RNA (با استفاده از دستگاه Eppendorff, Germany) موردسنجش واقع شد و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از ۱ μg از RNA و با استفاده از کیت سنتز cDNA ساخت فرمنتاز و آنزیم Reverse Mulv transcriptase انجام گرفت.

جهت اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌های TRAF6 و MuRF1 از روش کمی Real time-PCR با استفاده از Primix syber green II انجام شد (Applied Biosystems, USA). مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ μL و هر واکنش به‌صورت duplicate صورت پذیرفت. طراحی پرایمرها با نرم افزار الیگو آنالایزر بر اساس اطلاعات ژن‌های Tweak و Fn14 و β-actin در بانک ژنی NCBI انجام شد و توسط شرکت ماکرو ژن (Macrogen Inc. Seoul, Korea) سنتز گردید. توالی آغازگر مورد استفاده در جدول ۱ گزارش شده است. برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR (Biosystems Applied, USA) شامل: یک سیکل دمایی ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه- ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، درجه سانتی‌گراد ۶۰ به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل) بود. میزان بیان ژن‌های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد.

جدول ۱- مشخصات توالی آغازگرهای مورد استفاده

ژن‌ها	توالی پرایمر	NCBI	Amplicon Size, bp	دمای ذوب
Tweak	F= 5-GCTACGACCGCCAGATTGGG-3 R= 5-GCCAGCACACCGTTCCACCA-3	NM_011614.3	۱۳۰	۸۱/۵۹
Fn14	F= 5-AAGTGCATGGACTGCGTTCTT-3 R= 5-GGAAACTAGAAACCAGCGCAA-3	NM_181086.3	۱۵۴	۸۲/۵۲
β-actin	F= '5 AGCGTGGCTACAGCTTACC -3' R='5 AAGTCTAGGGCAACATAGCACAGC -3'	NM_031144	۸۵	۸۲/۰۲

جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف (KS) استفاده شد. همچنین همسان بودن واریانس‌ها با آزمون Leven سنجیده شد. جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون آماری ANOVA دو راهه و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS-22 استفاده شد.

یافته‌ها

در جدول ۲ تغییرات توده‌بدنی پیش و پس از دوره تمرینی در گروه‌های مختلف پژوهش و در شکل ۱ نسبت وزن عضله نعلی به طول درشت نی در گروه‌های پژوهش ارائه شده است.

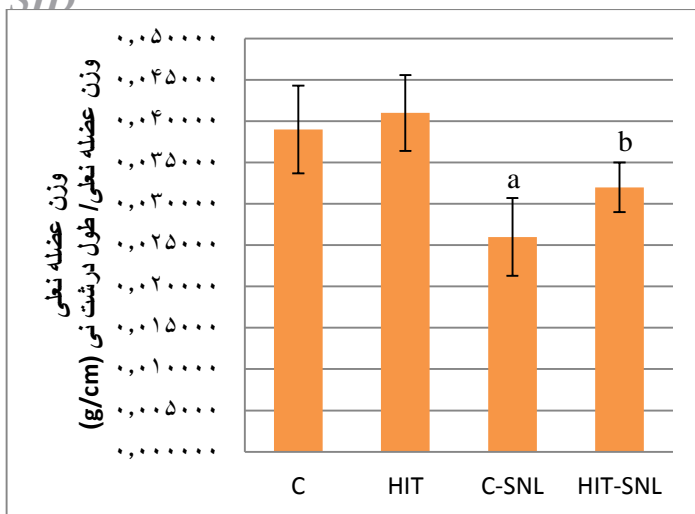
جدول ۲- میانگین توده بدنی پیش و پس از تمرین در گروه‌های پژوهش.

گروه‌ها	توده بدنی (گرم)	
	پیش از تمرین	پس از تمرین
C	۲۹۰±۲۰	۳۲۵±۲۱
C-SNL	۲۹۵±۱۹	۲۷۵±۲۳
HIT	۲۹۰±۲۱	۳۱۲±۲۵
HIT-SNL	۲۸۷±۲۲	۳۱۱±۱۸

C = گروه کنترل، C-SNL = گروه کنترل-لیگاسیون، HIT = گروه تمرین تناوبی شدید، HIT-SNL = گروه تمرین-لیگاسیون

پیش از انجام آزمون‌های آماری به منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و تجانس واریانس از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و Levens استفاده شد و نتایج این آزمون برای متغیرهای توده بدنی، میزان بیان ژن‌های Tweak، Fn14 و نسبت وزن عضله نعلی $p \geq 0/05$ بود و بنابراین تمامی متغیرها از توزیع نرمال و تجانس واریانس برخوردار می‌باشند.

نتایج آزمون تحلیل واریانس اختلاف معنی‌دار در نسبت وزن عضله نعلی به درشت نی را نشان داد ($P=0/01$). همچنین آزمون تعقیبی توکی نشان داد نسبت وزن عضله نعلی به طول درشت نی در گروه C-SNL در مقایسه با گروه C کاهش قابل ملاحظه دارد ($P=0/01$). همچنین افزایش قابل ملاحظه این نسبت در گروه HIT-SNL در مقابل گروه C-SNL مشاهده شد ($P=0/03$). (شکل ۱).

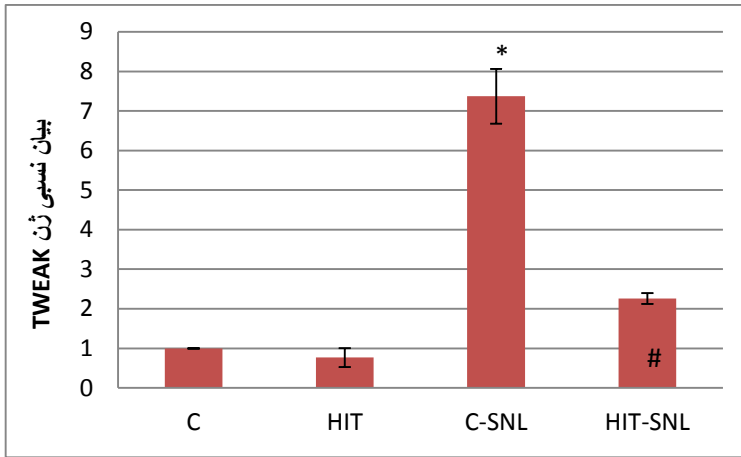


شکل ۱- تغییرات نسبت وزن عضله نعلی به طول درشت نعلی در گروه‌های مختلف پژوهش.

C = گروه کنترل، C-SNL = گروه کنترل-لیگاسیون، HIT = گروه تمرین تناوبی شدید، HIT-SNL = گروه تمرین-لیگاسیون. a: کاهش معنادار در گروه C-SNL در مقابل گروه C. b: افزایش معنادار در گروه HIT-SNL در مقابل گروه C-SNL.

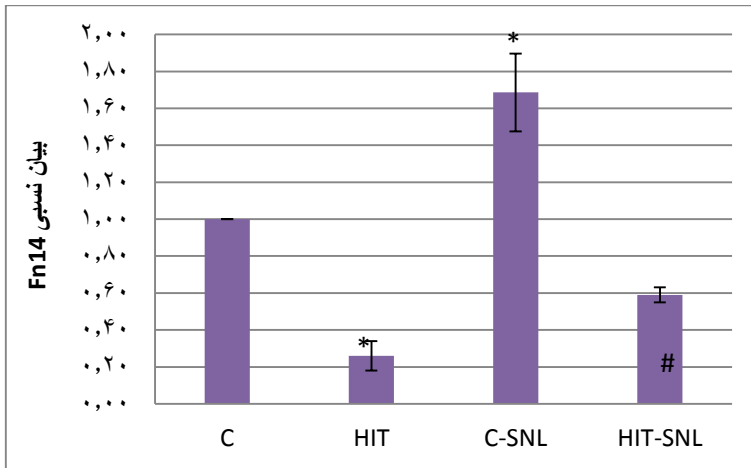
نتایج آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون تعبیبی توکی اثر معنی‌داری SNL در افزایش سطوح بیان ژن Tweak عضله EDL در گروه C-SNL در مقایسه با گروه C را نشان می‌دهد ($P=0/0001$). علاوه بر این اثر معنی‌داری تمرین HIT در کاهش سطوح بیان ژن Tweak عضله EDL در گروه HIT-SNL در مقایسه با گروه C-SNL ($P=0/0001$) و همچنین کاهش غیرمعنی‌دار گروه HIT در مقابل گروه C را نشان می‌دهد ($P=0/07$). از طرف دیگر افزایش معنی‌دار بیان ژن Tweak در گروه C-SNL در مقایسه با گروه C قابل مشاهده است ($P=0/000$) (شکل ۲).

علاوه بر این، نتایج آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون تعبیبی توکی اثر معنی‌داری SNL در افزایش سطوح بیان ژن Fn14 عضله EDL در گروه C-SNL در مقایسه با گروه C را نشان می‌دهد ($P=0/02$). علاوه بر این اثر معنی‌داری تمرین HIT در کاهش سطوح بیان ژن Fn14 عضله EDL در گروه HIT-SNL در مقایسه با گروه C-SNL ($P=0/001$) و همچنین کاهش غیرمعنی‌دار گروه HIT در مقابل گروه C را نشان می‌دهد ($P=0/08$). از طرف دیگر افزایش معنی‌دار بیان ژن Fn14 در گروه C-SNL در مقایسه با گروه C قابل مشاهده است ($P=0/0001$) (شکل ۳).



شکل ۲- بیان ژن Tweak در گروه‌های مختلف پژوهش.

C = گروه کنترل، C-SNL = گروه کنترل-لیگاسیون، HIT = گروه تمرین تناوبی شدید، HIT-SNL = گروه تمرین-لیگاسیون. *: افزایش معنادار گروه C-SNL در مقابل گروه کنترل. #: کاهش قابل ملاحظه HIT-SNL در مقابل گروه C-SNL. $P < 0.05$ بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است.



شکل ۳- بیان ژن Fn14 در گروه‌های مختلف پژوهش.

C = گروه کنترل، C-SNL = گروه کنترل-لیگاسیون، HIT = گروه تمرین تناوبی شدید، HIT-SNL = گروه تمرین-لیگاسیون. *: افزایش معنادار در گروه C-SNL در برابر گروه C. #: کاهش افزایش معنادار گروه HIT-SNL در مقایسه با گروه C-SNL. $P < 0.05$ بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است.

بحث

کاهش توده عضلانی یکی از برجسته‌ترین مشخصه‌های بی‌تمرینی می‌باشد که همراه با کاهش قدرت و عملکرد عضله و در نتیجه ناتوانی در اجرای کارهای روزمره می‌باشد. هرچند که، گزارش‌هایی مبنی بر آتروفی مشابه در بین تارهای مختلف وجود دارد ولی اکثر مطالعات نشان داده‌اند تارهای نوع دو بیشتر از تارهای نوع یک تحت تأثیر آتروفی قرار می‌گیرند (۲۷). آتروفی عضلانی نتیجه تسریع در فرایندهای تخریب نسبت به سنتز پروتئین می‌باشد. عوامل مختلفی از قبیل از بین رفتن عصب تارهای عضلانی (۲۸، ۲۹)، التهاب، بدعملکردی میتوکندریایی و فشار اکسایشی (۲۸)، کاهش تعداد سلول‌های ماهوارهای (۳۰) و کاهش بیان فاکتورهای رشدی (۳۱، ۳۲) به‌عنوان سازوکارهای درگیر در آتروفی عضلانی شناخته شده‌اند.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان هر دو ژن Tweak و Fn14 به همراه SNL تنظیم افزایشی می‌یابند. از طرف دیگر تمرینات HIT بیان این دو ژن را کاهش می‌دهد. برای حمایت از این یافته‌ها در رابطه با نقش این ژن‌ها در آتروفی عضلانی می‌توان به گزارشات پژوهش تجربی و همکاران (۲۰۱۴) اشاره کرد. آن‌ها نشان دادند که حذف Fn14 به طور قابل توجهی آتروفی عضلانی را مهار کرده که با سطوح بیش‌تر پروتئین‌های MHC، تروپونین و α اکتین سارکومریک همراه بود (۳۳). Tweak /Fn14 با فعال کردن TRAF6 و سپس NF- κ B و افزایش MuRF1 در آتروفی شرکت می‌کند (۳۴). برای اثبات این مورد می‌توان به یافته‌هایی از مطالعات پیشین اشاره کرد که نشان دادند در موش‌های فاقد Fn14، بیان MuRF1 کاهش می‌یابد (۳۳) همچنین Tweak فعالیت سیگنالینگ NF κ B را در هر دو سلول‌های عضله اسکلتی و قلبی افزایش می‌دهد (۳۵). از طرف دیگر نشان داده شده است که عوامل آتروفیک تارهای عضلانی کند و تند انقباض در پی یک دوره بی‌باری مکانیکی افزایش می‌یابد (۳۶).

از آن جا که افزایش بیان این ژن‌ها همراستا با تنظیم افزایشی Tweak /Fn14 می‌باشد، بنابراین مسیر Tweak /TRAF6/NF- κ B/MuRF1 می‌تواند یکی از مسیرهای احتمالی در آتروفی باشد. در مقابل، همسو با نتایج این پژوهش که Tweak /Fn14 در گروه‌های تمرین کاهش یافته بود، می‌توان گفت که تمرینات تناوبی شدید با اثر تعدیلی که بر این مسیر دارد، توده عضلانی را حفظ می‌کند. برای حمایت از این موضوع می‌توان به مطالعه میتال و همکاران (۳۴) اشاره کرد که گزارش کردند در موش‌های فاقد Tweak سطح مقطع عرضی تارهای عضلانی ۱۲٪ افزایش می‌یابد. همچنین، افزایش بیان Fn14 را در شرایط بدون عصب شدن گزارش کردند (۳۴). از طرفی افزایش سن همراه با تخریب نورون‌های حرکتی در تارهای عضلانی نوع دو می‌باشد (۳۷). بنابراین یکی از دلایل افزایش Fn14 مشاهده شده در پژوهش حاضر در پی SNL می‌تواند به دلیل کاهش حمایت عصبی عضله باشد. از سوی دیگر تمرین تناوبی شدید بیان Fn14 را در عضله EDL را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داد. در همین راستا، نشان داده شده است تمرین ورزشی عوامل تخریب عصبی را کاهش داده و عوامل رشد عصبی در نتیجه تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد (۳۸، ۳۹). علاوه بر تغییرات مشاهده شده بیان این ژن‌ها در نتیجه SNL و تمرین ورزشی، نتایج نشان داد که تمرین تناوبی استفاده شده در پژوهش حاضر می‌تواند بیان این ژن‌ها را در عضلات تند انقباض کاهش دهد. به طوری که بیان هر دو ژن Tweak و Fn14 به طور معنی‌داری در گروه تمرین نسبت به گروه فعالیت کاهش یافته، کاهش یافته است. این یافته با مطالعات قبلی که نشان داده‌اند تمرین ورزشی عوامل التهابی (۴۰) و همچنین لیگازهای یوبی کوئیتین (۴۱) را در عضلات اسکلتی کاهش می‌دهد، همسو می‌باشد. پس انتظار

می‌رود که در پژوهش حاضر با افزایش ترمیم عصبی و به کارگیری تمرینات HIT بیان این ژن کاهش یافته است. علاوه بر نقش مشخص شده Tweak در تنظیم توده عضلانی، نشان داده شده است که این ژن در متابولیسم عضلانی و بیوژنز میتوکندریایی هم درگیر می‌باشد. در مقایسه با موش‌های سالم، موش‌های فاقد ژن Tweak تحمل ورزشی بالاتری را نشان دادند که همراه سطوح بالاتر میتوکندری زیر سارکولمایی و درون میوفیبری و بالاتر بودن ظرفیت فسفوریلاسیون اکسایشی بود. Tweak بیان PGC-1 α و دیگر مولکول‌های درگیر در بیوژنز میتوکندریایی و متابولیسم اکسایشی را سرکوب می‌کند. از طرفی نشان داده شده است که تمرینات تناوبی شدید موجب افزایش بیان PGC-1 α و بیوژنز میتوکندریایی می‌شود (۴۳، ۴۲). احتمالاً بخشی از این سازگاری با تمرینات شدید در نتیجه کاهش Tweak در نتیجه تمرین می‌باشد.

با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان اظهار داشت که احتمالاً افزایش Tweak در نتیجه SNL نتیجه افزایش عوامل التهابی در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی شده بود که در نهایت بواسطه فعالیت تناوبی شدید کاهش یافته است. در گروهی که فعالیت ورزشی شدید را قبل از SNL انجام دادند بیان این ژن‌ها کاهش پیدا کرد. بنابراین انجام تمرینات تناوبی شدید می‌تواند از سبب تخفیف در کاهش آتروژن‌های مذکور شود.

با توجه به یافته‌های بدست آمده از این مطالعه که نشان داده شد بیان ژن‌های آتروفیک در بسیاری از شرایط تحریک آتروفی موجب افزایش پروتئولیز عضلانی و در نتیجه کاهش توده عضلانی می‌شوند، این ژن‌ها در کاهش توده عضلانی ناشی از کاهش فعالیت عضله مثل شرایط بستری شدن و فضاوردی نقش دارند. از طرف دیگر انجام تمرینات قبل از کاهش فعالیت بدنی توانسته از کاهش توده عضلانی تا حدی جلوگیری کند. همچنین، تغییرات این ژن‌ها می‌تواند در افراد بی‌تحرك یا ورزشکارانی که پس از آسیب دیدگی دچار بی‌تحركی می‌شوند یا ورزشکارانی که به هر دلیل تمرین خود را تعلیق می‌کنند، موجب آتروفی عضلانی شود. بنابراین، پژوهش حاضر نشان داد انجام تمرینات HIT قبل از بی‌فعالیتی ناشی از SNL می‌تواند روند آتروفی عضلانی را کندتر کند.

نتیجه گیری

به‌طور کلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن‌های Tweak و Fn14 در عضله EDL موش‌های تحت SNL افزایش یافته است و این با کاهش توده عضلات همراه بود. احتمالاً تمرین اینتروال شدید تا حدودی با افزایش فراخوانی تارهای تند انقباض همراه بوده و بیان این ژن‌ها را تعدیل نموده است. به‌علاوه با آتروفی عضلانی ناشی از بی‌فعالیتی مقابله می‌کند. بنابراین، در افرادی که به هر دلیل دچار محدودیت حرکتی می‌شوند تمرینات HIT قبل از آسیب یا بدون بار کردن عضله EDL می‌تواند اثرات مخرب کاهش توده عضلانی در عضلات موثر در انجام کارهای زندگی روزمره و ابتلا به بیماری‌های متابولیکی را حتی در تارهای تند انقباض کاهش دهد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی می‌باشد، بدینوسیله از تمامی کسانی که ما را در این پژوهش یاری کردند تقدیر و تشکر می‌شود. پژوهش حاضر دارای کد اخلاق EC/93-9/KNRC از دانشگاه علوم پزشکی کرمان است.

References:

- 1- Verhees KJ, Schols AM, Kelders MC, Op den Kamp CM, van der Velden JL, Langen RC. 2011. Glycogen synthase kinase-3 β is required for the induction of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 301: 995-1007.
- 2- Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. 2012. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 3(3): 163-179.
- 3- Jespersen, J., Nedergaard, A., Andersen, L., Schjerling, P. & Andersen, J. 2011. Myostatin Expression during Human Muscle Hypertrophy and Subsequent Atrophy: Increased Myostatin with Detraining *Scand J Med Sci Sports.* ;21(2):215-23.
- 4- Paul PK1, Gupta SK, Bhatnagar S, Panguluri SK, Darnay BG, Choi Y, et al. 2010. Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice. *J Cell Biol.* 191(7):1395-411.
- 5- Winkles, J.A. 2008. The TWEAK–Fn14 cytokine–receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov.* 7(5): 411-425.
- 6- Kumar, A., S. Bhatnagar, and P.K. Paul. 2012. TWEAK and TRAF6 regulate skeletal muscle atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 15(3):233-9.
- 7- Dogra C, Changotra H, Mohan S, Kumar A. 2006. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis inhibits skeletal myogenesis through sustained activation of nuclear factor- κ B and degradation of MyoD protein. *J Biol Chem.* 281(15):10327-10336.
- 8- Dogra C, Hall SL, Wedhas N, Linkhart TA, Kumar A. 2007. Fibroblast growth factor inducible 14 (Fn14) is required for the expression of myogenic regulatory factors and differentiation of myoblasts into myotubes. Evidence for TWEAK independent functions of Fn14 during myogenesis. *J Biol Chem.* 282(20):15000-10.
- 9- Clarke BA, Drujan D, Willis MS, Murphy LO, Corpina RA, Burova E, et al. 2007. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell Metab.* 6(5):376-85.
- 10- Bhatnagar S1, Mittal A, Gupta SK, Kumar A. 2012. TWEAK causes myotube atrophy through coordinated activation of ubiquitin-proteasome system, autophagy, and caspases. *J Cell Physiol.* 227(3):1042-51.
- 11- Peterson JM1, Bakkar N, Guttridge DC. 2011. NF- κ B Signaling in Skeletal Muscle Health and Disease. *Curr Top Dev Biol.* 96:85-119.
- 12- Mittal A1, Bhatnagar S, Kumar A, Lach-Trifilieff E, Wauters S, Li H, et al. 2010. The TWEAK–Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. *J Cell Biol.* 188(6):833-49.
- 13- Wu, C.-L., S.C. Kandarian, and R.W. Jackman. 2011. Identification of genes that elicit disuse muscle atrophy via the transcription factors p50 and Bcl-3. *PLoS one.* 6(1):e16171.
- 14- Hindi SM1, Mishra V, Bhatnagar S, Tajrishi MM, Ogura Y, Yan Z, et al. 2014. Regulatory circuitry of TWEAK-Fn14 system and PGC-1 α in skeletal muscle atrophy program. *FASEB J.* 28(3):1398-1411.
- 15- Tajrishi MM, Sato S, Shin J, Zheng TS, Burkly LC, Kumar A. 2014. The TWEAK–Fn14 dyad is involved in age-associated pathological changes in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 446(4):1219-1224.

- 16- Meng, S.-J. and L.-J. Yu. 2010. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 11(4):1509-26
- 17- Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Volpi E, Wolf SE, Morio B, Chinkes DL, et al. 2004. Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 287(3): E513-E522.
- 18- Raue U, Slivka D, Jemiolo B, Hollon C, Trappe S. 2006. Myogenic gene expression at rest and after a bout of resistance exercise in young (18–30 yr) and old (80–89 yr) women. *J Appl Physiol.* 101(1):53-59.
- 19- Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, Paixão NA, Campos JC, Ferreira JC, et al. 2012. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PLoS One.* 7(8):e41701.
- 20- Shefer G, Rauner G, Yablonka-Reuveni Z, Benayahu D. 2010. Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. *PLoS One.* 5(10): e13307-e13307.
- 21- Gibala MJ1, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, et al. 2006 Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol.* 575 (Pt 3):901-11.
- 22- Snijders, T., L.B. Verdijk, and L.J. van Loon. 2009. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Res Rev.* 8(4):328-338.
- 23- Ferreira JC1, Bacurau AV, Bueno CR Jr, Cunha TC, Tanaka LY, Jardim MA, et al. 2010. Aerobic exercise training improves Ca²⁺ handling and redox status of skeletal muscle in mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 235(4): 497-505.
- 24- Kim SH, Chung JM. 1992. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain.* 50(3): 355-63.
- 25- Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisloff U, et al. 2011. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol.* 111(5):1235-41.
- 26- Tal M, Bennett GJ. 1994. Extra-territorial pain in rat with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano – allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain.* 57: 375-382.
- 27- Nilwik, R., Snijders, T., Leenders, M., Groen, B. B., Van Kranenburg, J., Verdijk, L. B. & Van Loon, L. J. 2013. The Decline In Skeletal Muscle Mass With Aging Is Mainly Attributed To A Reduction In Type Ii Muscle Fiber Size. *Experimental Gerontology.* 48, 492-498
- 28- Muller, F. L., Song, W., Jang, Y. C., Liu, Y., Sabia, M., Richardson, A. & Van Remmen, H. Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy Is Associated With Increased Mitochondrial Ros Production. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2007; 293, R1159-R1168.
- 29- Rowan, S. L., Rygiel, K., Purves-Smith, F. M., Solbak, N. M., Turnbull, D. M. & Hepple, R. T. 2012. Denervation Causes Fiber Atrophy and Myosin Heavy Chain Co-Expression in Senescent Skeletal Muscle. *Plos One;* 7, E29082.

- 30- Verdijk, L.B., et al. 2007. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism; 292(1): p. E151-E157.
- 31- Bonaldo, P. & Sandri, M. Cellular and Molecular Mechanisms of Muscle Atrophy. Disease Models & Mechanisms, 2013; 6, 25-39
- 32- Sandri, M., Barberi, L., Bijlsma, A., Blaauw, B., Dyar, K., Milan, G., Mammucari, C. 2013. Meskers, C., Pallafacchina, G. & Paoli, A. Signalling Pathways Regulating Muscle Mass in Ageing Skeletal Muscle. The Role of the Igf1-Akt-Mtor-Foxo Pathway. Biogerontology. 14:303-323.
- 33- Tajrishi, M.M., Sato, S., Shin, J., Zheng, T.S., Burkly, L.C., Kumar, A. 2014. The TWEAK-Fn14 dyad is involved in age-associated pathological changes in skeletal muscle. Biochemical and Biophysical Research Communication. 446(4): 1219-1224.
- 34- Mittal, A., Bhatnagar, S., Kumar, A., Lach-Trifilieff, E., Wauters, S., Li, H., Makonchuk, D.Y., Glass, D.J., Kumar, A. 2010. The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. Journal of Cellular Biology. 188(6): 833-49.
- 35- Shi, J., Jiang, B., Qiu, Y., Guan, J., Jain, M., Cao, X., Bauer, M., Su, L., Burkly, L.C., Leone, T.C., Kelly, D.P., Liao, R. 2013. PGC1alpha plays a critical role in TWEAK-induced cardiac dysfunction. PLoS One. 8(1): e54054.
- 36- Kazemi A. 2018. The effect of the mechanical unloading of lower limb on MST1 and Atrogin1 gene expression in Plantaris and soleus muscles of Wistar rats. Journal of Knowledge & Health 13(3):33-41.
- 37- Gomes, AV., Waddell, DS., Siu, R., Stein, M., Dewey, S., Furlow, J.D., Bodine, S.C. 2012. Upregulation of proteasome activity in muscle RING finger 1-null mice following denervation. FASEB Journal. 26(3): 2886-99.
- 38- Arbat-Plana, A., Cobianchi, S., Herrando-Grabulosa, M., Navarro, X., Udina, E. 2017. Endogenous modulation of TrkB signaling by treadmill exercise after peripheral nerve injury. Neuroscience. 340: 188-200.
- 39- English, A.W., Wilhelm, J.C., Sabatier, M.J. 2011. Enhancing recovery from peripheral nerve injury using treadmill training. Annals of Anatomy. 193(4): 354-61.
- 40- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S. & Nimmo, M. A. 2011. The Anti-Inflammatory Effects Of Exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nature Reviews Immunology. 11(9): 607-615.
- 41- Moreira, J.B., Bechara, L.R., Bozi, L.H., Jannig, P.R., Monteiro, A.W., Dourado, P.M., Wisløff, U., Brum, P.C. 2013. High- versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. Journal of Applied Physiology. 114(8): 1029-41.
- 42- Little, J.P., Safdar, A., Bishop, D., Tarnopolsky, MA., Gibala, M.J. 2011. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 300(6): R1303-10.
- 43- Gurd, B.J., Perry, C.G., Heigenhauser, G.J., Spriet, L.L., Bonen, A. 2010. High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. Applied Physiology, Nutrition and Metabolism. 35(3): 350-7.

Effect of Spinal Nerve Ligation on The Expression of Tweak and Fn14 Genes in EDL Muscle of Wistar Rats After HIT Training

Abdolreza Kazemi^{1*}, Elahe Jahanshahi^{2, 3}

1 Dept of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Vali-e-Asr University, Rafsanjan, Iran.

2 Department of Physical Education and Sport Science, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

3 Physiology Research Center, Kerman University of Medical, Kerman, Iran

*

Corresponding author: Email: a.kazemi@vru.ac.ir

Abstract

Background and Purpose: The Tweak/Fn14 pathway regulated various physiological responses including cell survival, proliferation, differentiation, angiogenesis, migration and apoptosis. The purpose of the present study was to investigate the effect of SNL on the expression of Tweak and Fn14 genes in the EDL muscle of Wistar rats after HIT training.

Materials and methods: For this purpose, 24 male Wistar rats were divided into 2 groups of control (C) (n=12) and training (HIT) (n=12). After one-week familiarization, training group participate in four HIT training. Then, they were randomly assigned to HIT (n=6) and HIT-SNL (n=6) groups. At the same time, the control group was divided into two groups: control (C) (n=6) and SNL (C-SNL) (n=6). 4 weeks after the SNL, wistar rats were sacrificed then EDL and soleuse muscle extracted. Then gene expressions of Tweak and Fn14 measured with Real time PCR technique. Data were analyzed using 2-way ANOVA.

Results: The results showed that inactivity via SNL has a significant increased of the expression of Tweak and Fn14 genes ($P=0.000$ and $P=0.002$, respectively). Also, performed before SNL reduced the expression of Tweak and Fn14 genes in SNL-T compared with SNL-C ($P=0.0001$ and $P=0.001$ respectively). In addition, the findings indicated that SNL had a significant effect on the weight of soleuse muscle mass/ tibia length ($P=0.01$). On the other hand, HIT training before SNL significantly increased ratio weight soleuse muscle mass/ tibia length ($P=0.03$).

Conclusion: The decrease in activity by SNL is associated with increased in expression of Tweak and Fn14 genes. On the other hand, HIIT training have been effective in reducing atrophic genes. According to these findings, performing HIT training before inactivity can reduced the muscular atrophy process.

Keywords: Spinal Nerve Ligation, Tweak gene, Fn14 gene, High Intensity Interval Training.