

O exercício tipo-concorrente em *Drosophila melanogaster* atua na regulação da via p38 MAPK/Nrf2: Reguladores do sistema glutaciona

Mustafa Munir Mustafa Dahleh, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui/RS

Stéfani Machado Araujo, docente, Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Realeza/PR

Vandrea Cardoso Bortolotto, pesquisadora pós-doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS

Franciéle Romero Machado, discente de doutorado, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguiana/RS

Gustavo Petri Guerra, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui/RS

Marina Prigol, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui/RS

e-mail primeiro autor – mustafadahleh.aluno@unipampa.edu.br

O sedentarismo é considerado como um dos principais fatores associados ao desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis, promovendo desregulação do metabolismo energético, o que leva ao aumento do estresse oxidativo, alterando o equilíbrio redox celular, gerando danos celulares e a proteínas reguladoras. Ainda são escassos os mecanismos de geração de estresse oxidativo derivados do sedentarismo, trazendo a necessidade da exploração de vias associadas à desregulação de possíveis substratos antioxidantes, como o sistema glutaciona. O sistema glutaciona é regulado, em grande parte, pela sinalização de fatores apoptóticos celulares, que modulam a ação de proteínas quinases ativadas por mitógenos p38 (p38 MAPK), as quais regulam a ativação do fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (Nrf2), através da liberação de proteína 1 associada à ECH do tipo Kelch (Keap-1) da porção Nrf2, que é translocada do citosol ao núcleo, promovendo aumento da ativação do sistema glutaciona, incluindo principalmente a síntese de glutaciona reduzida (GSH). No sedentarismo, já é observado que o aumento do estresse oxidativo é derivado principalmente da desregulação do sistema glutaciona, impossibilitando a eliminação de radicais livres, porém, ainda são escassos na literatura os mecanismos que podem atuar na supressão deste sistema. Em contraste, o exercício físico concorrente mostra-se eficaz em restaurar o sistema glutaciona, atuando principalmente na regulação de p38 MAPK, restaurando os níveis de Nrf2, e levando ao aumento de GSH, promovendo maior potencial antioxidante celular, o que demonstra o exercício físico concorrente como uma medida eficaz na restauração dos danos oxidativos derivados do sedentarismo. Com isso, o objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do exercício tipo-concorrente na modulação de proteínas reguladoras do sistema de glutacionas (p38 MAPK e Nrf2) em *Drosophila melanogaster*. Para o protocolo de exercício tipo-concorrente, moscas *Drosophila melanogaster* foram expostas a um protocolo de 7 dias de experimentação, divididas nos seguintes grupos: Controle, Moscas com Limitação de Movimentos (MLM), Exercício (EXE). Para indução de EXE, foi realizado estímulo contínuo a fototaxia positiva do invertebrado, através do equipamento elétrico (BR1020200081349; IPCA61H1/00) de indução contínua de geotaxia negativa, ao passo que MLM foi induzido a um modelo de ambiente com limitação movimentos (141.37 cm³), contendo metade de espaço para locomoção que os demais grupos (282.74 cm³). Ao fim do experimento, as moscas foram submetidas a avaliação de parâmetros de desempenho físico através do nado forçado, que incluem latência até a primeira imobilidade e tempo total de nado. Para avaliação de vias reguladoras do sistema glutaciona, foi

verificado os níveis de p38 MAPK e Nrf2, através da análise de western blotting, além da verificação dos níveis de GSH total, como um parâmetro associado ao potencial antioxidante celular. Os dados obtidos foram submetidos a análise estatística, onde diferenças significativas foram consideradas quando valor de $p < 0.05$. No teste de nado forçado, verificou-se um aumento na latência de nado até o primeiro ato de imobilidade (fadiga máxima) e tempo total de nado de EXE em comparação ao grupo Controle e MLM. De maneira semelhante, resultados de western blotting indicam que o aumento do desempenho físico foi capaz de reduzir a imunorreação de p38 MAPK, bem como maior ativação de Nrf2 a nível citosólico e nuclear, levando ao aumento dos níveis de GSH total. Em contraste, moscas MLM apresentaram diminuição na latência de nado até o primeiro ato de imobilidade e menor tempo total de nado em relação ao grupo Controle, apresentando aumento da imunorreação de p38 MAPK, levando a supressão dos níveis de Nrf2 citosólico e nuclear, culminando na diminuição dos níveis de GSH total. A diminuição dos níveis de Nrf2 citosólico levam a sua menor capacidade de translocação até o núcleo, diminuindo a sinalização envolvida na síntese de GSH. Ao fim, observamos que exercício físico tipo-concorrente é capaz de modular a via p38 MAPK/Nrf2 em *Drosophila melanogaster*, possivelmente devido a menor sinalização de fatores apoptóticos e inflamatórios, que levam a regulação de p38 MAPK, possibilitando a ativação de Nrf2 através da liberação de Keap-1, levando a sua translocação a nível nuclear, promovendo maior sinalização para síntese de GSH, aumentando assim o potencial antioxidante celular.

Agradecimentos: CNPq, FAPERGS, CAPES, UNIPAMPA, MEC

Palavras-chave: Exercício físico; *Drosophila melanogaster*; Glutathiona.