فیزیولوژی ورزشی شماره ۳۷، بهار ۱۳۹۷. صص ۲۱۶-۲۰۳

تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن CTRP15 عضلانی و انتقال‌دهنده‌های اسید چرب آدیپوسیت‌ها در موش‌های صحرایی نژاد ویستار

حامد برزگر[۱]، علی اکبرنژاد[۲]، رحمان سوری[۳]، زهره مظاهری[۴]، فاطمه شب‌خیز[۵]، الهام وسدی[۶]، کیا رنجبر[۷]

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران
۲و ۵. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران
۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران*
۴. استادیار علوم تشریح، دانشگاه تربیت مدرس
۶. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود
۷. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۹/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۱/۲۰

چکیده

هدف پژوهش حاضر بررسی چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید بر بیان ژن CTRP15 عضلانی و انتقال‌دهنده‌های اسید چرب آدیپوسیت‌ها در موش‌های صحرایی بالغ نژاد ویستار بود. در این پژوهش، ۱۴ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار (با سن هشت هفته) به‌صورت تصادفی ساده به دو گروه هفت‌تایی شاهد و تمرین تقسیم شدند. گروه تمرین چهار هفته تمرین تناوبی شدید دویدن روی نوارگردان (پنج جلسه در هفته، از سرعت ۳۵ تا ۵۵ متر در دقیقه از هفتهٔ اول تا هفتهٔ چهارم) انجام دادند و گروه شاهد، هیچ‌گونه تمرینی نداشتند. عضلهٔ نعلی، بافت چربی زیرپوستی هموژن‌شده، میزان بیان ژن CTRP15 و انتقال‌دهنده‌های اسید چرب (FABP4، FATP1 و FATCD36) با روش Real- time PCR برای هریک از بافت‌ها سنجیده شدند. داده‌ها با استفاده از روش آماری تی مستقل با $P<0.05$ تحلیل شد. یافته‌ها نشان داد که مقادیر بیان ژن CTRP15 پس از چهار هفته فعالیت ورزشی، در گروه تمرین نسبت به گروه شاهد بیشتر بود ($P=0.012$). همچنین، پس از چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید، میزان تفاوت انتقال‌دهنده‌های اسید چرب برای FATCD36 و FATP1 در گروه تمرین بیشتر بود و این تفاوت ازلحاظ آماری معنادار بود ($P=0.037$، $P=0.049$)؛ درحالی‌که تفاوت برای FABP4 در دو گروه ازلحاظ آماری معنادار نبود ($P=0.037$). نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که یک دوره فعالیت ورزشی تناوبی شدید می‌تواند بیان CTRP15 و انتقال‌دهنده‌های اسیدچرب در آدیپوسیت‌ها را افزایش دهد و فرضیهٔ تسهیل برداشت اسیدهای چرب آزاد توسط بافت چربی را تقویت کند.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی تناوبی شدید، متابولیسم، FATCD36، FATP1، FABP4، CTRP15

*نویسندهٔ مسئول Email: soori@ut.ac.ir

مقدمه

از عضلهٔ اسکلتی به عنوان بافت درون ریز نام برده می‌شود که نه‌تنها دربرگیرنده‌ی مولکول‌های متابولیکی مهم بوده و بیان هرکدام از این مولکول ها متابولیسم را تحت تاثیر قرار می‌دهد، بلکه از طریق ترشح هورمون‌هایی که به عنوان مایوکاین[1] شناخته می‌شوند، با سایر بافت‌ها در ارتباط است (۱،۲). به‌علاوه پذیرفته شده است که انقباض عضله‌ی اسکلتی ترشح سطوح مایوکاین‌هایی که اثرات مفیدی بر دیگر دستگاه‌های بدن دارند را کنترل می‌کند و اهداف نوینی برای پیشگیری و درمان اختلالات متابولیک و بیماری‌های مرتبط با آن خواهد داشت (۳). به نظر می‌رسد مایوکاین‌هایی که با انقباض عضله اسکلتی تنظیم می‌شوند، نقش حیاتی در ارتباط میان عضله و دیگر بافت‌ها، مانند بافت چربی، کبد و پانکراس دارند. از این دسته می‌توان به آیریزین[2]، اینترلوکین[3] ۶، اینترلوکین ۱۵، فاکتور شبه فولیستاتین[4] و .... نام برد. بسیاری از گزارش‌ها ارتباط با این موضوع در سطح ریبونوکلئیک اسید پیامبر[5] پس از بایوپسی عضله می باشد (۵-۳).

CTRP15[6] (مایونکتین[7]) عضوی از خانواده پروتئینی C1q/TNFα و دوماین[8] C1q آن شبیه به آدیپونکتین[9] است. ژن آن روی کروموزم ۱[10] قرار دارد و شامل هشت اگزون است و به عنوان نشانه‌ی این خانواده پروتئینی شناخته می‌شود (۶). میزان رونویسی و بیان آن در عضله موش‌ها بیشتر از سایر بافت‌ها مشاهده شد. در موش‌ها رونویسی مایونکتین به طور برجسته در عضلات اسکلتی و به مقدار بسیار کمی در سایر بافت‌ها بیان می‌شود. عضلات کند انقباض (به طور برجسته عضله نعلی) بیشترین بیان رونویسی مایونکتین را در برابر عضلات تند انقباض (پلانتاریس) دارند (۷). مایونکتین توسط سلدین[11] و همکارانش به عنوان مایوکاین معرفی شد و این پژوهشگران گزارش کردندکه بیان مایونکتین توسط دو فاکتور اصلی تحریک می‌شود: فعالیت ورزشی(انقباض عضلانی) و وضعیت تغذیه (۷). سطوح در گردش مایونکتین در وضعیت ناشتا پایین و دو ساعت پس از مصرف گلوکز یا چربی افزایش پیدا می‌کند. مایونکتین با متابولیسم بافت‌های بدن (چربی، کبد، عضله و ...) در ارتباط است

1. Myocine
2. Irisin
3. Interleukin
4. Follistatin-Like 1
5. Mrna
6. C1q/Tnf-Related Protein
7. Myonectin
8. Domain
9. Adiponectin
10. Located on Chromosome 1 (Contig Nc—000002.11) and Contains 8 Exons
11. Seldin

و موجب تحریک افزایش برداشت اسیدهای چرب آزاد در بافت چربی و کبد می‌شود. این اثرات به نظر می‌رسد ناشی از وساطت افزایش تراکم پروتئین‌های انتقال دهنده اسید چرب[1] در آدیپوسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها باشد (۸). همچنین گزارش شد که کاهش سطوح مایونکتین موجب کاهش برداشت اسیدهای چرب آزاد توسط بافت چربی و کبد می‌شود (۹). بیشتر مطالعات نیز افزایش سطوح مایونکتین و افزایش برداشت اسیدهای چرب آزاد را با افزایش بیان پروتئین‌های انتقال دهنده چربی در لیپوسیت‌ها مرتبط دانسته‌اند (۱۰-۸). اسیدهای چرب توانایی عبور از غشاء پلاسمایی سلول‌ها را بدون انتقال با واسطه پروتئینی تا حد زیادی ندارند، لذا اسید های چرب با کمک این پروتئین‌های غشایی به داخل سلول‌ها منتقل می‌شوند (۱۱). در سلول‌های عضلانی، انقباض عضله و انسولین موجب افزایش انتقال‌دهنده‌های اسیدچرب به سطح غشاء سلول عضلانی می‌شود در حالی که در سلول‌های بافت چربی و کبد، انسولین و مایونکتین این عمل را تحریک می‌کنند (۷،۱۲،۱۳). در مجموع پیشنهاد شده است که مایونکتین همئوستاز لیپید در بافت چربی و کبد را با عضله اسکلتی در پاسخ به تغییرات سطوح انرژی با واسطه انتقال دهنده‌های اسید چرب و انتقال دهنده‌های گلوکز مرتبط می‌سازد (۷-۱۰،۱۳).

اسیدهای چرب زنجیره بلند اهمیت فیزیولوژیک بالایی دارند. آن‌ها منبع انرژی اصلی برای بیستر بافت‌ها هستند به عنوان مثال بافت قلب می‌تواند ۷۰٪ انرژی مورد نیازش را از اکسیداسیون اسیدهای چرب تامین کند (۱۴،۱۵). در سلول‌های عضلانی، انقباض عضله و انسولین موجب انتقالِ انتقال‌دهنده‌های اسیدچرب به سطح غشاء سلول عضلانی می‌شود. در عضله قلب، انسولین انتقال FATCD36 را تحریک می‌کند اما FABP را خیر (۱۶). مشاهده شده است که انسولین و انقباض عضله هر دو موجب افزایش انتقال، انتقال دهنده‌های اسیدچرب به سطح غشاء می‌شوند در حالی که در حالت انقباض+ انسولین تنها CD36 و FATP1 افزایش دارند (نسبت هرکدام به تنهایی). انتقال دهنده‌ها ظرفیت متفاوتی برای انتقال اسیدچرب دارند به عنوان مثال FATP6 ظرفیت کمی برای انتقال دارد. در کنار اعمال حیاتی اسیدهای چرب، آن‌ها می‌توانند مضر و آسیب زا باشند. اما اگر اسیدهای چرب آزاد وارد سلول‌ها شوند این اثرات مضر کمتر خواهد بود (۱۲).

یکی از این پروتکل‌های فعالیت ورزشی که به تازگی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته، تمرین تناوبی شدید است که شامل تناوب‌های فعالیت ورزشی با شدت بسیار زیاد و وهله‌های استراحتی فعال با شدت پایین است (۱۷). انجام وهله های تکراری با شدت بالا و از نوع سرعتی در طی هفته‌ها و ماه‌ها تغییرات قابل توجهی در عضلات اسکلتی ایجاد می‌کند که دامنه گسترده‌ای از سازگاری‌های متابولیکی و مورفولوژیکی آن مورد تفسیر قرار گرفته است (۱۸،۱۹). به هر حال، میزان و جهت تغییر در بسیاری

1. FATCD36, FATP1, FABP4

از متغیرها به ماهیت این تمرین وابسته است که از آن جمله می توان به نوع، شدت و مدت کوشش‌های فعالیت سرعتی و همچنین ریکاوری بین وهله ها اشاره کرد. فعالیت ورزشی تناوبی شدید[1] نوعی از تمرین ورزشی است که از مشخصه‌های بارز آن صرفه جویی در زمان تمرین است (۱۷).

در مطالعات گذشته گزارش شده است که در افراد کم تحرک سطوح مایونکتین کاهش می‌یابد و فعالیت ورزشی در این افراد مقادیر مایونکتین را افزایش می‌دهد (۷،۸،۱۳). همچنین گزارش شده که مایونکتین موجب افزایش فعالیت آدنوزین مونوفسفات کیناز[2] و تحریک انتقال دهنده‌های گلوکز در عضله اسکلتی و افزایش برداشت گلوکز در عضله اسکلتی می‌شود (۱۰،۱۳). پترسون[3] و همکاران (۲۰۱۴) مطالعه خود را روی رت نژاد زوکر انجام دادند. نتایج مطالعه نشان داد که ۹ هفته فعالیت ورزشی استقامتی موجب کاهش بیان ژن مایونکتین در این نژاد از رت شد. در حالی که پس از یک جلسه فعالیت ورزشی افزایش بیان ژن مایونکتین مشاهده شده است (۹). لیم[4] و همکارانش (۲۰۱۲) گزارش کردند ۱۰ هفته فعالیت ورزشی در زنان جوان و مسن موجب افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی، دانسیته میتوکندریایی و آدیپونکتین پلاسمایی شده است در حالی که مقادیر مایونکتین کاهش یافته است (۱۰). از سوی دیگر دو هفته فعالیت اختیاری روی چرخ گردان موجب افزایش بیان مایونکتین در عضلات دوقلو، نعلی و سطوح سرمی مایونکتین در رت‌ها شد و بیان FATCD36 و FABP4 در آدیپوسیت‌ها افزایش معناداری داشت در حالی که این افزایش برای FATP1 معنادار نبود (۷). در مجموع پیشنهاد شده است که مصرف مواد غذایی (لیپیدها و قندها) و فعالیت ورزشی با فعال کردن مسیر PI3K-AKT-mTOR در عضلات اسکلتی موجب افزایش بیان مایونکتین می‌شوند و مایونکتین با فعال کردن آدنوزین مونو فسفات کیناز در آدیپوسیت‌ها و هپاتوسیت ها بیان و چگالی انتقال دهنده‌های اسید چرب و انتقال‌دهنده‌های گلوکز را افزایش می‌دهد و برداشت آن‌ها را از گردش خون تسریع می‌کند(۱۳،۲۰).

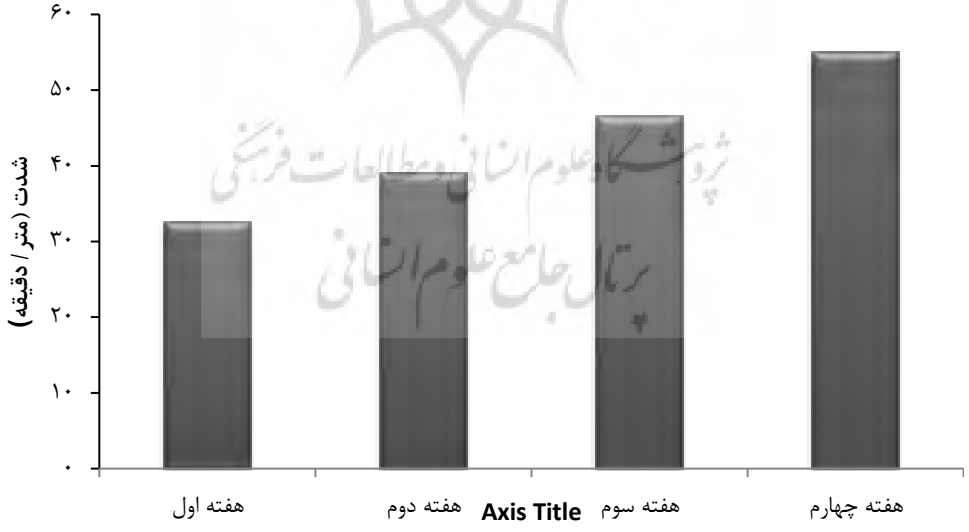
همان‌طور که از پژوهش‌های انجام شده مشاهده شد، اطلاعات در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر تغییرات مایونکتین و ارتباط آن با انتقال دهنده‌های اسیدچرب محدود است، و در بیشتر مطالعاتی که تغییرات مایونکتین در پاسخ به فعالیت ورزشی را بررسی کرده‌اند، بیان انتقال دهنده‌های اسیدچرب در آدیپوسیت‌ها مورد اندازه گیری قرار نگرفته، لذا ارائه گزارشی مناسب در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان مایونکتین و بیان انتقال دهنده‌های اسید چرب در آدیپوسیت‌ها ضروری به نظر می‌رسد. از

1. High Intensity Interval Training
2. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK)
3. Peterson
4. Lim

این رو بر آن شدیم تا به بررسی مشارکت فعالیت ورزشی تناوبی شدید به عنوان نوعی از تمرین که در سال‌های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است بر بیان مایونکتین و انتقال دهنده‌های اسید چرب آدیپوسیت‌ها بپردازیم.

روش پژوهش

در مطالعه‌ی تجربی حاضر، ۱۴ سر رت نر نژاد ویستار (با سن هشت هفته)، در دو گروه هفت تایی شاهد و تمرینی به شکل تصادفی ساده تقسیم شدند. رت‌ها تحت شرایط کنترل شده در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد ، بدون محدودیت غذایی و آب نگهداری شدند. برای کاهش استرس و آشنایی حیوانات با محیط جدید، رت‌ها به مدت یک هفته بر روی نوارگردان با سرعت هشت متر در دقیقه و ده دقیقه در طول هر روز در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران فعالیت کردند. به دنبال آن رت‌ها به مدت چهار هفته تمرینات تناوبی را با سرعت ۳۵ تا ۵۵ متر در دقیقه از هفته اول تا هفته چهارم روی نوار گردان در ۱۰ مرحله به مدت یک دقیقه و فواصل استراحت دو دقیقه‌ای میان این تناوب‌ها انجام دادند. در همین زمان، گروه شاهد هیچگونه تمرینی نداشت (۲۱) (شکل شماره یک).



شکل۱- شدت تمرین(متر/ دقیقه) روی نوار گردان در چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید

اندازه گیری بیان ژن مایونکتین عضلانی و استخراج ریبونکلئیک اسید و سنتز cDNA:

پروتکل تمرینی ۴۸ ساعت پیش از نمونه برداری رت‌ها پایان یافت. ۱۲ ساعت پیش از نمونه برداری غذای حیوانات برداشته شد (۷). همه حیوانات مورد مطالعه با استفاده از شیوه‌ی مناسب آسان کشی، کشته و جراحی شدند. در این تحقیق سعی بر این شد تا آزمودنی‌ها در کمترین زمان ممکن و با حداقل درد و آزار کشته شوند. لذا با بیهوش نمودن نمونه‌ها توسط استشمام اتر، و اطمینان از بیهوشی کامل، عمل جراحی و نمونه برداری از حیوانات صورت گرفت. بعد از بیهوشی حیوانات عضله نعلی و بافت چربی زیرپوستی ناحیه اینگوینال[1] نمونه‌ها برداشته شد و بلافاصله داخل مایع نیتروژن قرار داده شد و به آزمایشگاه منتقل شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگه داری شد. استخراج ریبونوکلئیک اسید پیامبر کل از عضله نعلی و بافت چربی با استفاده از کیت کیوایزول لایزس ریجنت[2] به روش دستی و طبق دستور العمل شرکت سازنده انجام شد. بدین صورت که حدود ۵۰ میلی گرم از هر بافت صورت جداگانه، جهت استخراج کل ریبونوکلئیک اسید پیامبر به نسبت یک به ۱۰ در کیت فوق به روش هاون کوبی هموژن گردید سپس ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به مخلوط هموژن شده افزوده و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول در چهار درجه سانتیگراد، ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه و ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. بخش محتوی چهار درجه سانتیگراد برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در چهار درجه سانتیگراد ،۱۰ دقیقه ، ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. پلت[3] حاوی ریبونوکلئیک اسید پیامبر در اتانول شستشو و در ۲۰ میلی‌لیتر آب RNAS-Free حل گردید. غلظت ریبونوکلئیک اسید پیامبر مورد سنجش واقع شد[4] و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از رونویسی ترمو فیشر معکوس[5] و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت.

Real time – PCR[6]:

جهت اندازه گیری سطوح بیان ژن مایونکتین بافت عضله نعلی و انتقال دهنده های اسیدچرب بافت چربی از روش کمی Real time-PCR با استفاده از سایبرگرین[7] انجام شد[8]. مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میلی‌لیتر (شامل۱میلی‌لیتر cDNA، یک میلی‌لیتر پرایمر پیشرو[9]، یک میلی‌لیتر پرایمر

1. Inguinal
2. Qiazol Lysis Reagent (Qiagen, Hilden, Germany ,No:15596026)
3. Pellet
4. Eppendorff, Germany (Ferementas, Germany, No: K1622)
5. Thermo Fisher Reverse Transcription (Qiagen, Hilden, Germany No: En521)
6. Real-Time Polymerase Chain Reaction
7. Syber Green
8. Usa Applied Biosystems Step One
9. Forward

معکوس[1]، هفت میلی‌لیتر آب Depc و ۱۰ میلی‌لیتر سایبرگرین) و هر واکنش به صورت دو تکرار[2] صورت پذیرفت. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات در بانک ژنی ان بی سی ای[3] و توسط شرکت پیشگام ایران[4] انجام شد. توالی پرایمر های مورد استفاده در جدول شماره یک گزارش شده است، ضمن اینکه ازگلیسرآلدئیدفسفات دهیدروژناز[5] به عنوان ژن مرجع استفاده گردید. برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل: ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت یک دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل) بود. میزان بیان ژن های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta_{CT}}$ اندازه گیری شد.

جدول ۱- توالی، طول محصول و دمای ذوب پرایمرهای استفاده شده

نام ژن	کد ژن	توالی پرایمر ('3'-'5')	طول محصول (bp)	دمای ذوب (C°)
Myonectin	XM_001060107.5	Forward: 5'- GGCAAGCTCTGGAAAGCAAGG-3' Reverse: 5'- AGAGCAACCCAGGAGTCATTCAG-3'	۱۵۹bp	۸۰/۳۰
FATCD36	NM_031561.2	Forward: 5'- AACAACAAGGCCAGGTATCACAG-3' Reverse: 5'- AGCTAGGCAGCATGGAACTTGAC-3'	۱۵۰bp	۸۰/۹۵
FATP1	XM_008771157.2	Forward: 5'- GCCCAAACCGTTGCCTATGAC-3' Reverse: 5'- CACACCCTTCATGCCCTTAGAG-3'	۱۳۵bp	۸۱/۱
FABP4	NM_053365.1	Forward: 5'-CCCAGATGACAGGAAAGTGAAGAG-3' Reverse: 5'- ACGCCTTTCATGACACATTCCAC-3'	۱۴۴bp	۸۰
Gapdh	NM017008.4	Forward: 5'- GACATGCCGCCTGGAGAAAC-3' Reverse: 5'- AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3'	۹۲bp	۷۹/۹۱

اطلاعات مورد نیاز پس از جمع آوری، توسط نرم افزار آماری اس پی اس اس[6] و کلیه نتایج به صورت (میانگین±انحراف معیار) بیان و در سطح معناداری $P\leq0.05$ تحلیل شد. بعد از اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغییرهای پژوهش، از آزمون آماری t مستقل برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

نتایج

یافته‌ها حاکی از، تفاوت معنادار مقادیر بیان ژن مایونکتین عضـــله نعلی، در گروه تمرین نســـبت به گروه شاهد بود ($P=0.012$) که در گروه تمرین مقادیر مایونکتین بیشتر بود. همچنین پس از چهار

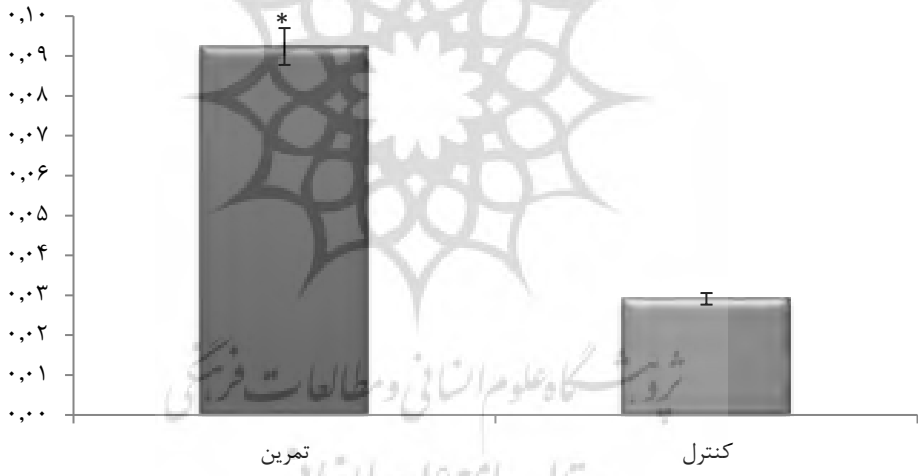
1. Reverse
2. Duplicate
3. NBCI
4. Pishgam, Iran
5. Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (Gapdh)
6. SPSS

هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید میزان تفاوت انتقال دهنده های اسید چرب در بافت چربی برای FATCD36 و FATP1 در گروه تمرین بیشتر بود و این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود (P=0.037, P=0.049)، در حالی که تفاوت FABP4 در دو گروه از لحاظ آماری معنادار نبود (P=0.075). (شکل‌های شماره دو تا پنج).

جدول۲- وزن حیوانات در هفته اول و هفته چهارم

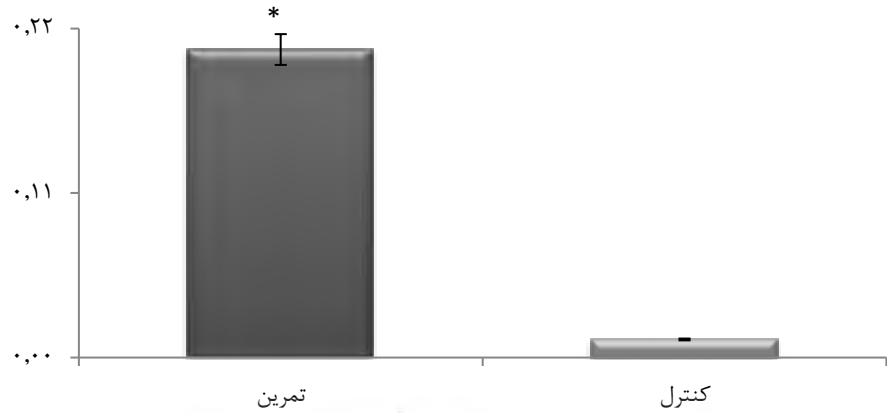
گروه‌ها	وزن هفته اول (گرم)	وزن هفته چهارم (گرم)
گروه شاهد	۲۰۷/۵ ± ۹/۵۲	۲۸۴/۴ ± ۱۱/۴۹
گروه تمرین	۲۰۴/۵۷ ± ۱۲/۱۴	۲۶۷/۱۴ ± ۱۳/۴۳

داده ها به صورت میانگین±انحراف معیار ارایه شده اند.



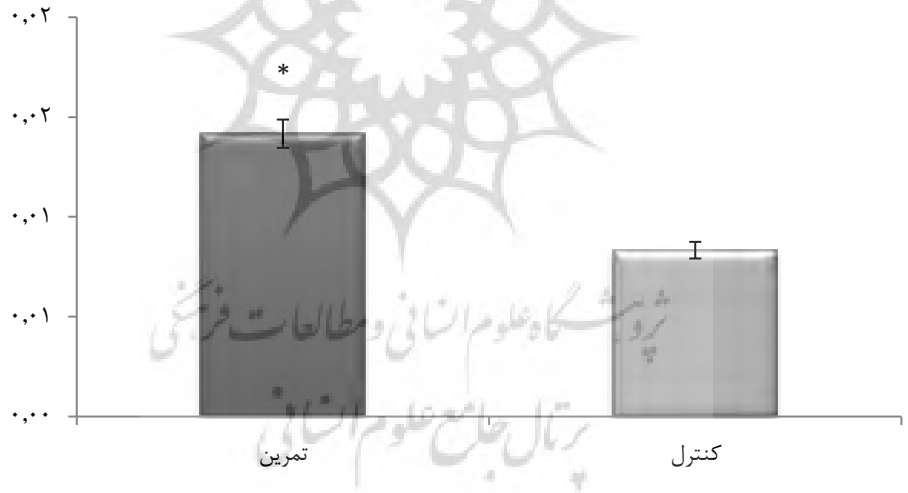
شکل۲- تفاوت میانگین بیان ژن مایونکتین در گروه تمرین و شاهد پس از چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید در عضله نعلی

*تفاوت معنادار در سطح P<0.05



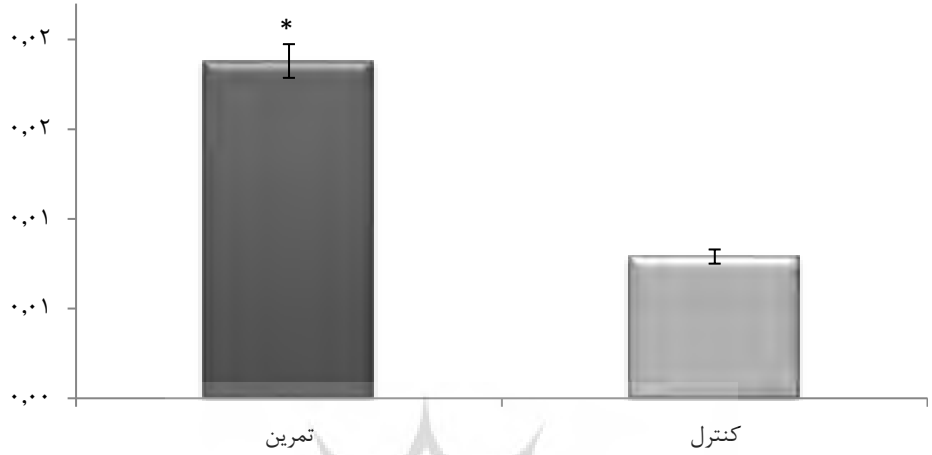
شکل۳- تفاوت میانگین بیان ژن FATCD در گروه تمرین و شاهد پس از چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید در عضله نعلی و بافت چربی زیرپوستی

*تفاوت معنادار در سطح$P<0.05$



شکل۴- تفاوت میانگین بیان ژن FATP1 در گروه تمرین و شاهد پس از چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید در عضله بافت چربی زیر پوستی

*تفاوت معنادار در سطح $P<0.05$



شکل۵. تفاوت میانگین بیان ژن FABP4 در گروه تمرین و شاهد پس از چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید در بافت چربی زیرپوستی.

*تفاوت معنادار در سطح P<0.05

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید موجب تفاوت معنادار بیان ژن مایونکتین عضلانی در گروه تمرین و گروه شاهد شد (P=0.012) به طوری که مقادیر بیان مایونکتین در گروه تمرین بیشتر بود. پژوهش‌های پیشین در ارتباط با تاثیر فعالیت ورزشی بر بیان مایونکتین محدود هستند و مطالعه‌ای که تاثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان این ژن را بررسی کرده باشد، مشاهده نشد. پترسون[1] و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه خود روی رت‌های نژاد زوکر[2] گزارش کردند که نُه هفته فعالیت ورزشی استقامتی موجب افزایش سطوح سرمی مایونکتین شد، همچنین پس از یک جلسه فعالیت ورزشی نیز افزایش بیان ژن مایونکتین را مشاهده کردند (۹). لیم و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند ۱۰ هفته فعالیت ورزشی استقامتی با ۶۰ تا ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی در زنان جوان و مسن موجب کاهش سطوح سرمی مایونکتین شده است (۱۰). در حالی که سلدین و همکاران (۲۰۱۲) پس از دو هفته فعالیت اختیاری رت‌ها روی چرخ دوار، افزایش معنادار بیان ژن مایونکتین عضلانی را مشاهده کردند. همچنین افزایش برداشت اسیدهای چرب و پروتیین‌های انتقال دهنده اسید چرب آدیپوسیت‌ها نیز مشاهده شد (۷).

1. Peterson
2. Zoker

بر پایه‌ی مشاهدات، پژوهشگران پیشنهاد کرده‌اند مایونکتین می‌تواند یک مایوکاین حسگر تغذیه‌ای باشد و دیگر بافت‌ها را در ارتباط با وضعیت تغذیه‌ای و انرژی آگاه کند. رونویسی مایونکتن توسط ترکیباتی که موجب افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی[1] و سطوح کلسیم می‌شوند (فورسکولین، اپی نفرین، یونومایسین)[2] افزایش می‌یابد (۷). همچنین سطوح در گردش مایونکتین با وضعیت متابولیکی تنظیم می‌شود، به طوری که گرسنگی آن را سرکوب و تغذیه‌ی مجدد بیان آن را افزایش می‌دهد. هرچند مسیر منتهی شدن به بیان مایونکتین عضلانی پس از مصرف مواد غذایی هنوز کاملا شناخته نشده (۱۳). در موش‌ها بیان مایونکتین جدید موجب کاهش اسیدهای چرب آزاد پلاسمایی می‌شود، اما تغییری در لیپولیز بافت چربی ایجاد نمی‌کند و موجب تنظیم مثبت بیان پروتئین‌های انتقال دهنده اسیدهای چرب برای برداشت اسیدهای چرب آزاد در آدیپوسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها می‌شود (۷،۱۳،۲۰). در کنار اعمال حیاتی اسیدهای چرب، آن‌ها می‌توانند مضر و آسیب زا باشند. اما اگر اسیدهای چرب آزاد وارد سلول‌ها شوند این اثرات مضر کمتر خواهد بود. لذا افزایش بیان مایونکتین موجب انتقال سریعتر اسیدهای چرب از جریان خون به داخل سلول‌ها می‌شود و می‌تواند اثرات مضر مقادیر بالای اسیدهای چرب گردش خون را کاهش دهد (۱۱،۲۰). نتایج گزارش‌های حاضر نشان می‌دهد مایونکتین موجب ارتباط میان عضله با هموستاز لیپید در کبد و بافت چربی در پاسخ به نوسانات انرژی (گرسنگی، تغذیه، فعالیت ورزشی و ...) می‌شود (۷،۹،۱۰،۱۳).

مطالعاتی که در ارتباط با مایونکتین انجام شده گزارش کرده‌اند که مایونکتین موجب افزایش برداشت اسیدهای چرب آزاد توسط آدیپوسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها بوسیله‌ی تنظیم مثبت بیان ژن های FATCD36 و FATP1 و FABP4 که برداشت لیپیدی را افزایش می‌دهند می‌شود (۷،۱۳،۲۰). با وجود اینکه بیشتر مطالعات در ارتباط با مایونکتین این موضوع را بیان کرده‌اند، تنها مطالعه مشاهده شده که به بررسی فعالیت ورزشی بر تغییرات مایونکتین همراه با انتقال دهنده‌های اسیدچرب در آدیپوسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها پرداخت مربوط به سلدین و همکاران (۲۰۱۲) است، پژوهشگران افزایش معنادار بیان مایونکتین را همراه با افزایش معنادار بیان FATCD36 و FABP4 در آدیپوسیت‌ها را مشاهده کردند، در حالی که این افزایش برای FATP1 معنادار نبود. این محققین همچنین در بافت کبد مشاهده کردند که پس از دو هفته فعالیت ورزشی، فقط مقادیر بیان ژن FABP4 افزایش معناداری را نشان داده است و بیان ژن های FATCD36 و FATP1 در هپاتوسیت‌ها از نظر آماری معنادار نبود (۷). در مطالعه حاضر پس از چهار هفته فعالیت ورزشی تناوبی شدید میزان تفاوت انتقال دهنده های اسید چرب در بافت چربی برای FATCD36 و FATP1 در گروه تمرین بیشتر بود و این تفاوت از

1. cAMP
2. Forskolin, Epinephrine, Inomycin

لحاظ آماری معنادار بود (P=0.049, P=0.037)، در حالی که تفاوت FABP4 در دو گروه از لحاظ آماری معنادار نبود (P=0.075).

قسمت اعظم اسید های‌چرب آزاد با کمک پروتئین‌های غشایی به داخل سلول‌ها منتقل می‌شوند. همچنین انتقال دهنده‌ها ظرفیت متفاوتی برای انتقال اسیدچرب دارند به عنوان مثال FATP6 ظرفیت کمی برای انتقال دارند. در سلول‌های عضلانی، انقباض عضله و انسولین موجب انتقال انتقال‌دهنده‌های اسیدچرب به سطح غشاء سلول عضلانی می‌شود (۱). گزارش شده است که انسولین و انقباض عضله هر دو موجب افزایش انتقال، انتقال دهنده‌های اسیدچرب به سطح غشاء می‌شوند در حالی که در حالت انقباض+ انسولین تنها CD36 و FATP1 افزایش داشتند (نسبت هرکدام به تنهایی) (۱۱،۱۲). از سوی دیگر گزارش شده است که در سلول‌های چربی و کبد، انسولین و مایونکتین عمل انتقال اسیدهای چرب از غشاء سلول را تحریک می‌کنند (۷،۱۳)

گزارش شده است که فعالیت ورزشی با هدف در اختیار قرار دادن منابع انرژی، فرایند اتوفاژی را در بافت‌های مختلف تحریک می‌کند و فرایند اتوفاژی از مهمترین عوامل تحریک بیان مایونکتین در عضلات گزارش شده است (۱۷). از سوی دیگر انقباض عضلانی با افزایش بیان مایونکتین فرایند اتوفاژی را توسط فعال ساختن مسیر PI3K-Akt-mTOR تعدیل می‌کند (۱۳،۲۰). همچنین گزارش شده است که پاسخ مایونکتین به تغذیه بزرگتر از فعالیت ورزشی است و مایونکتین پس از تغذیه عملی مشابه به انسولین را ایفا می‌کند به طوری که افزایش انسولین بلافاصله پس از تغذیه رخ خواهد داد در حالی که مقادیر در گردش مایونکتین دو ساعت پس از مصرف گلوگز یا لیپید افزایش می‌یابد و عمل تحریک برداشت اسیدهای چرب و گلوکز را با تاخیر بر عهده خواهد داشت (۷). در مجموع پیشنهاد شده است که مصرف مواد غذایی (لیپیدها و قندها) و فعالیت ورزشی با فعال کردن مسیر PI3K-AKT-mTOR در عضلات اسکلتی موجب افزایش بیان مایونکتین می‌شوند و مایونکتین با فعال کردن آدنوزین مونو فسفات کیناز در آدیپوسیت‌ها و هپاتوسیت ها بیان و چگالی انتقال دهنده‌های اسید چرب و انتقال‌دهنده‌های گلوکز را افزایش می‌دهد و برداشت آن‌ها را از گردش خون تسریع می‌کند (۱۳،۲۱).

از نتایج مطالعه حاضر و مطالعات گذشته اینگونه برداشت می‌شود که مایونکتین به عنوان یک مایوکاین تنظیم کننده متابولیسم می‌تواند تحت تاثیر یک دوره فعالیت ورزشی با افزایش برداشت اسیدهای چرب توسط تنظیم مثبت انتقال دهنده‌های اسیدچرب در بافت چربی در تنظیم نوسانات انرژی و حفظ همئوستاز بدن سهیم باشد. همچنین عدم اندازه گیری سطوح پروتئینی از محدودیت‌های پژوهش حاضر است.

منابع

1. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: A renaissance in metabolism. Metabolism. 2013;62(8):1037-44.
2. Pedersen BK. A muscular twist on the fate of fat. New Engl J Med. 2012; 366(16): 1544-5.
3. Pedersen BK. Muscles and their myokines. Exp Biol. 2011;214(2): 337–46.
4. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. Nat Med. 2011; 17: 1481–89.
5. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev. 2008; 88(4): 1379–406.
6. Kishore U, Reid K B M. C1q: structure, function, and receptors. Immunopharm. 2000; 49(2):159–70.
7. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15): A novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. Biol Chem. 2012; 287:11968–80.
8. Seldin MM, Wong GW. Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. Adipocyte. 2012;1(4): 200-2.
9. Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, myonectin and fibronectin type III domain containing 5, Peer. 2014;2: 31-52.
10. Lim S, Choi SH, Koo BK, Kang SM, Yoon JW, Jang HC, et al. Effects of aerobic exercise training on C1q tumor necrosis factor related protein isoform 5 (myonectin): Association with insulin resistance and mitochondrial DNA density in women. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(1):88-93.
11. Bonen A, Chabowski A, Luiken JJFP, Glatz JFC. Mechanisms and regulation of protein-mediated cellular fatty acid uptake: Molecular, biochemical, and physiological evidence. Physiology. 2007; 22:15-28.
12. Jain SS, Chabowski A, Snook LA, Schwenk RW, Glatz JFC, Luiken JFFP, et al. Additive effects of insulin and muscle contraction on fatty acid transport and fatty acid transporters, FAT/CD36, FABPpm, FATP1, 4 and 6. FEBS. 2009;(583): 2294–300.
13. Gamas L. Matafome P. Seiça R. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: Implications to adipose tissue: Muscle Crosstalk. Diabetes Res. 2015; 8(15):1-8.
14. Bing RJA, Siegel A, Ungar I, Gulbert M. Metabolism of the human heart. Am J Med. 1954; 16: 504-15.
15. Van der Vusse GJJF, Glatz HC. Stam HC, and Reneman RS. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. Physiol Rev. 1992; 72: 8812940.
16. Bonen A, Chabowski A, Luiken JJFP. Glatz JFC. Is membrane transport of FFA mediated by lipid, protein, or both? Mechanisms and regulation of protein-mediated cellular fatty acid uptake: Molecular, biochemical, and physiological evidence (Invited review). Physiology (Bethesda). 2007; 22: 15–29.

17. Bayati M, Gharakhanlou R, Farzad B. Adaptations of physiological performance following high-intensity interval training. JEP. 2015;7(26): 15-32. (In Persian).
18. MacDougall JD, Hicks AL, MacDonald JR, McKelvie RS, Green HJ, Smith KM. Muscle performance and enzymatic adaptations to sprint interval training. J Appl Physiol. 1998; 84: 2138–42.
19. Ross A, Leveritt M. Long-term metabolic and skeletal muscle adaptations to short-sprint training: implications for sprint training and tapering. Sports Med. 2001; 15: 1063–82.
20. Seldin MM, Lei X, Tan SY, Stanson KP, Wei Z, Wong GW. Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. Biol chem. 2013; 288(50): 36073–82.
21. Daisuke H, Yuko Y, Kitaoka Y, Hideo H, Arend B. High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. App Physiol Nut Metab. 2013; 38(3): 61-9.

ارجاع‌دهی

برزگر حامد، اکبرنژاد علی، سوری رحمان، مظاهری زهره، شب‌خیز فاطمه، وسدی الهام، رنجبر کیا. تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن CTRP15 عضلانی و انتقال‌دهنده‌های اسید چرب آدیپوسیت‌ها در موش‌های صحرایی نژاد ویستار. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۷): ۱۶ـ۲۰۳. شناسهٔ دیجیتال: 10.22089/spj.2018.1171

Barzegar H, Akbarnejad A, Soori R, Mazaheri Z, Shabkhiz F, Vosadi E, Ranjbar K. The Effect of High Intensity Interval Training on the Muscle CTRP15 Gene Expression and Adipocyte Fatty Acid Transporters in Adult Male Wistar Rats. Sport Physiology. Spring 2018; 10(37): 203-16. (In Persian). DOI:10.22089/spj.2018.1171