مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۳۹۹، دوره ۲۲، صفحه ۱۰۰-۹۲

تغییرات بیان ژن PGC-1α و UCP1 بافت چربی اپیکاردی و اورکسین-A سرمی متعاقب تمرینات هوازی در رت‌های نر ویستار چاق شده با رژیم غذایی پرچرب

ابراهیم مصلحی (PhD)[۱]، وازگن میناسیان (PhD)[۱*]، هیبت الله صادقی (PhD)[۲]

۱-گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲-مرکزتحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

دریافت: ۹۸/۳/۸، اصلاح: ۹۸/۷/۹، پذیرش: ۹۸/۷/۲۹

خلاصه

سابقه و هدف: به دلیل مجاورت بافت چربی اپیکاردی (EAT) با میوکارد، به نظر می رسد که این بافت نسبت به بافت چربی زیرجلدی خاصیت بیماری‌زایی بیشتری داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات در بیان ژن PGC-1α وUCP1 در EAT و سطوح اورکسین A سرمی (OXA) در رت‌های ویستار چاق و القایی با رژیم غذایی پرچرب (HFD) متعاقب یک دوره تمرینات هوازی می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۲ سر رت نر ویستار ۶ هفته ای با میانگین وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم به چهار گروه تغذیه طبیعی (NFD)، چاق شده با رژیم غذایی پرچرب (HFDO)، تغذیه طبیعی بعد از القاء چاقی (HFDO-NFD) و تمرین هوازی و تغذیه طبیعی بعد از القاء چاقی (HFDO-AEX) تقسیم شدند. سطوح OXA، شاخص لی، پروفایل چربی‌های خون و بیان ژن PGC-1α و UCP1 در EAT در گروه HFDO پس از القای چاقی ۸ هفته ای با رژیم غذایی حاوی۶۰٪ چربی و در دیگر گروه‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی با شدت ۶۰٪ حداکثر ظرفیت تمرینی و ۴ روز در هفته اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد HFD باعث کاهش معنی‌دار OXA، HDL-c، بیان ژن‌های PGC-1α و UCP1 و افزایش معنی‌داری در شاخص لی، پروفایل چربی و وزنEAT شد (p≤۰/۰۰۱)، اما تمرین هوازی موجب بهبود سطوح اورکسین A (۳۴/۷۴٪)، HDL-c (۲۳/۶۵٪)، بیان ژن‌های PGC-1α و UCP1 (۶۱/۲۸٪ و۸۲/۶۷٪)، پروفایل چربی، وزن تودهEAT (۷۶/۱۹٪) و شاخص لی (۱۸/۳۴٪) شد (p≤۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تمرینات هوازی با تاثیر روی سطوح OXA و بیان ژن های PGC-1α و UCP1 در بافت چربی اپیکاردی احتمالاً موجب کاهش عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی عروقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب می‌شود.

واژه‌های کلیدی: چاقی، تمرین هوازی، اورکسین-A، EAT، PGC-1α و UCP1.

مقدمه

در حال حاضر اتفاق نظر جهانی وجود دارد که چاقی بیماری شایع خاصی است که درمان آن ضروری و مهمتر از آن نیازمند به پیشگیری به ویژه در کودکان و نوجوانان به دلیل عوارض جانبی، مرگ و میر ناشی از بیماری‌های مختلف قلبی عروقی و همچنین هزینه‌های مرتبط با آن می‌باشد. (۲و۱). برخی شواهد نشان می‌دهند که ترکیبات پیش التهابی موضعی مترشحه از بافت چربی اپیکاردی (Epicardial Adipose Tissue= EAT) نقش مهمی در کارکرد عضله میوکارد ایفا می‌کنند (۳). در این ارتباط وجود دو نوع بافت چربی ترموژنیک قهوه‌ای (Brown Adipose Tissue= BAT) و بژ (Beige) در بدن پستانداران بسیار حائز اهمیت است و شواهد زیادی وجود دارد که در افراد مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر (Coronary Artery Disease= CAD) روند تمایز پذیری و تنظیم افزایشیBAT در بافت چربی اپیکاردی نقش مهمی در بروز این بیماری‌ها دارد (۴). در برخی مطالعات فرا تحلیلی نیز به نقش مقادیر اضافی EAT در انسداد عروق کرونری و همچنین ایسکمی میوکارد اشاره شده است (۶و۵). از سوی دیگر یکی از مهم‌ترین عوامل موثر بر ویژگی‌های ترموژنیک بافت‌های چربی، نوروهورمون اورکسین است که می‌تواند به دنبال تمرینات ورزشی تغییر کند (۷). در این ارتباط تغییر بیان پروتئین جفت نشده نوع یک (UCP1= Uncoupling protein 1) که از مهمترین عوامل ترموژنیک موجود در غشای داخلی میتوکندری است نیز بسیار حائز اهمیت می باشد (۸). Sellayah و همکاران نشان دادند که حیوانات با کمبود در سطوح UCP1 بیشتر مستعد چاقی و ابتلا به اضافه وزن هستند (۹)، از سوی دیگر گزارش شده است که PGC-1α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) به عنوان یک کمک فعال‌کننده PPAR-γ، عامل مهمی در بیوژنز میتوکندریایی و متابولیسم اکسیداتیو است (۱۰) و با افزایش بیان UCP1 و سایر ترکیبات ترموژنیک نقش مهمی در فعالیت ترموژنیک آدیپوسیت‌ها و هومئوستاز

این مقاله حاصل پایان نامه ابراهیم مصلحی دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه اصفهان می‌باشد.

*مسئول مقاله: دکتر وازگن میناسیان
آدرس: اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم ورزشی. تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۳۴۲۴۵
E-mail: v.minasian@spr.ui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]

انرژی ایفا می‌کند (۱۱). مطالعات انجام شده در زمینه اورکسین بیشتر بر موضوع چگونگی اثرگذاری داروهای موثر بر سیستم اورکسین به منظور درمان اختلالات مربوط به چرخه خواب و بیداری، اعتیاد به مواد مخدر و اشتها تمرکز داشته اند و مطالعات اندکی در زمینه اثر تمرین ورزشی و نقش اورکسین بر محرک‌های ترموژنیک خصوصاً در EAT انجام شده است و به نظر می‌رسد افزایش شاخص‌های ترموژنیک بافت چربی پیرامون قلب و عروق اطراف آن می‌تواند یک روش عملی برای کاهش میزانEAT و تاثیرات منفی این بافت در بروز بیماری‌های قلبی باشد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر هشت هفته تمرینات هوازی بر سطوح سرمی اورکسین-A و بیان ژن شاخص‌های ترموژنیک PGC-1α و UCP1 در بافت چربی اپیکاردی رت های نر ویستار چاق شده با رژیم غذایی پرچرب انجام شد.

مواد و روش ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی تعداد ۳۲ سر رت نر ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم و ۶ هفته سن به شکل تصادفی به ۴ گروه مساوی ۸ تایی شامل گروه ۱: تغذیه طبیعی (Normal fat diet= NFD)، گروه ۲: چاق شده با رژیم غذایی پرچرب (High-fat diet induced obesity= HFDO)، گروه ۳: تغذیه طبیعی بعد از القای چاقی با رژیم غذایی پرچرب (Normal fat diet after high-fat diet induced obesity= HFDO-NFD) و گروه ۴: تمرین هوازی و تغذیه طبیعی بعد از القای چاقی با رژیم غذایی پرچرب (Aerobic exercise group with normal fat diet after high-fat diet induced obesity= HFDO-AEX) تقسیم شدند. این مطالعه با توجه به کدهای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی (کد اخلاق .R.UI.REC 1396.010 دانشگاه اصفهان) انجام شد. رت ها از پژوهشگاه رویان اصفهان خریداری و به صورت سه تایی در قفس های پلی اتیلن با ابعاد ۲۰×۴۰×۱۵ و درپوش فلزی مشبک در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (از ساعت ۱۹-۷) در محدوده حرارتی۲۴-۲۱ درجه سانتیگراد، رطوبت نسبی۵۰٪ و دسترسی آزاد به آب و غذا نگه داری شدند.

رژیم غذایی: بعد از سازگاری برای القاء چاقی در حیوانات از یک رژیم غذایی پرچرب (High-fat diet= HFD) شامل۶۰٪ کالری دنبه حیوانی، ۲۰٪ کربوهیدرات، و ۲۰٪ پروتئین استفاده شد، که به مدت ۸ هفته ادامه داشت (۱۲)، سپس رژیم غذایی حیوانات تا انتهای تحقیق به رژیم غذایی طبیعی (NFD) استاندارد (تولیدی پژوهشگاه رویان اصفهان) مورد استفاده برای رت ها تغییر پیدا کرد.

برآورد ترکیب بدنی: شاخص لی به عنوان شاخصی از ترکیب بدنی جوندگان با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۱۳).

شاخص لی =[وزن (g) ^۱/۳ ÷ طول دماغ تا مقعد (mm)] × ۱۰^۳

پروتکل ورزشی: در این مطالعه، مداخله تمرینی هوازی یک برنامه هشت هفته‌ای (هفته‌ای چهار جلسه) بود که روی نوار گردان مخصوص موش صحرایی انجام شد. در ابتدا حیوانات گروه تمرین به مدت ۳ روز (روزی ۱۵ دقیقه و با سرعت ۲۰ متر در دقیقه) روی نوارگردان ۵ خطی مخصوص جوندگان (ساخت شرکت دانش‌سالار ایرانیان) آموزش داده شدند. حداکثر ظرفیت تمرینی هر حیوان به دنبال ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۶ متر در دقیقه تعیین شد، به نحوی که سرعت نوار گردان تا رسیدن حیوان به سرحد خستگی (عدم ادامه تمرین پس از ۳ محرک الکتریکی)، هر ۳ دقیقه ۳ متر در دقیقه اضافه و حداکثر سرعت به عنوان ظرفیت تمرینی حداکثر (۱۰۰٪) برای هر حیوان ثبت شد. پروتکل تمرین هوازی بر پایه ۶۰٪ متوسط حداکثر ظرفیت تمرین محاسبه شده به دنبال یک دوره گرم کردن ۵ دقیقه‌ای با ۳۰٪ متوسط سرعت حداکثر و به مدت ۶۰ دقیقه و یا نهایتاً رسیدن حیوان به خستگی انجام شد (۱۴). حیوانات دیگر گروه ها نیز به منظور شبیه سازی شرایط تمرینی با نوار گردان به مدت مشابه روی نوار گردان خاموش گذاشته شدند.

نمونه برداری: نمونه گیری در گروه HFDO بعد از چاقی و در دیگر گروه‌ها ۴۸ ساعت بعد از ۸ هفته تمرین هوازی انجام شد. نمونه های خونی پس از بیهوشی با اتر به طور مستقیم از قلب حیوان گرفته و سرم آنها جداسازی و در دمای ۸۰°C- نگه داری شد. به منظور نمونه برداری از EAT، قلب و بافت چربی اطراف آن با دقت از فضای پریکاردی خارج و با محلول کلراید سدیم ۹٪ شستشو و EAT به دقت از قلب جدا و هر دو بافت با ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (Mettler Toledo, USA) وزن شد. سپس با تقسیم وزن EAT بر وزن قلب مقادیر اصلاح و به صورت نسبی گزارش شد. در ادامه نمونه های EAT به نسبت یک به ده به لحاظ حجمی در محلول PBS هموژن و در دمای۸۰°C- نگه داری شد.

آنالیز سرمی: شاخص‌های مربوط به پروفایل چربی‌های خونی اعم از TG، HDL-c و LDL با استفاده از کیت‌های الایزای شرکت پیشتاز طب ساخت ایران به روش اتوآنالایزر با حساسیت ۲ mg/dL و ضریب تغییرات درون آزمونی و برون آزمونی کمتر از ۲٪ انجام شد. اورکسین-A سرمی نیز با استفاده از پروتکل کیت الایزای اورکسین (Kit.CSB-E08860) با ویژگی بالا و حساسیت ۳/۹ Pg/ml و ضریب تغییرات درون آزمونی و برون آزمونی کمتر از ۱۰٪ اندازه‌گیری شد.

استخراج RNA و بیان ژن (Real-Time PCR): استخراج RNA از EAT به کمک کیت استخراج RNA (EZ-10 spin column total RNA minipreps super kit) (BIO BASIC INC., Canada)، و سنتز cDNA نیز در فضای کاملاً استریل و در زیر هود لامینار با استفاده از کیت سنتز cDNA (PrimeScript™ RT reagent Kit) (TaKaRa.Co., Japan Cat.#RR037A) انجام شد. کلیه مراحل براساس پروتکل کیت مربوطه با استفاده از دستگاه PCR (Corbett CG1-96 model, Australia) انجام شد. برای سنجش تغییرات بیان ژن های PGC1α، UCP1 و GAPDH به عنوان ژن کنترل داخلی از دستگاه Real-Time PCR مدل BIO-RAD CFX96 با استفاده از پرایمرهای جدول ۱ عمل شد و برای محاسبه تغییرات در بیان ژن ها با محاسبه ΔCT ژن مورد نظر با ژن کنترل داخلی اقدام شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در تحقیق

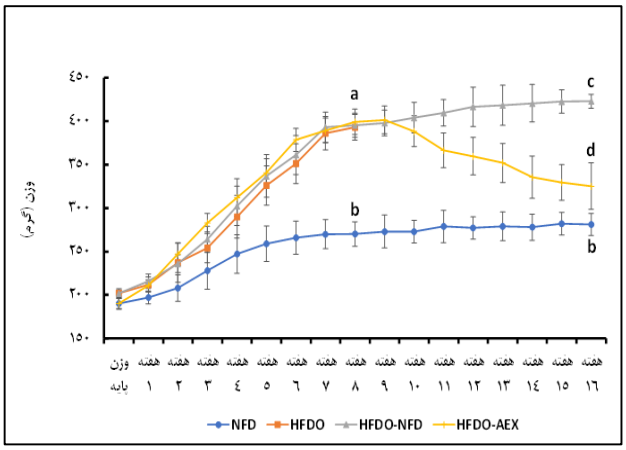
ژن	پرایمر F	پرایمر R	اندازه
UCP1	5′-GTACCCAGCTGTGCAATGAC-3′	5′-GATGACGTTCCAGGATCCGA-3′	۱۰۲
PGC- 1α	5′-AAGAGCAAGAAGGCGACACA-3′	5′-CGGGATGGCAACTTCAGTAAT-3	۱۷۱
GAPDH	5′- TGCTGGTGCTGAGTATGTCGTG-3′	5′- TGCTGACAATCTTGAGGGAGTTG-3′	۱۷۹

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]

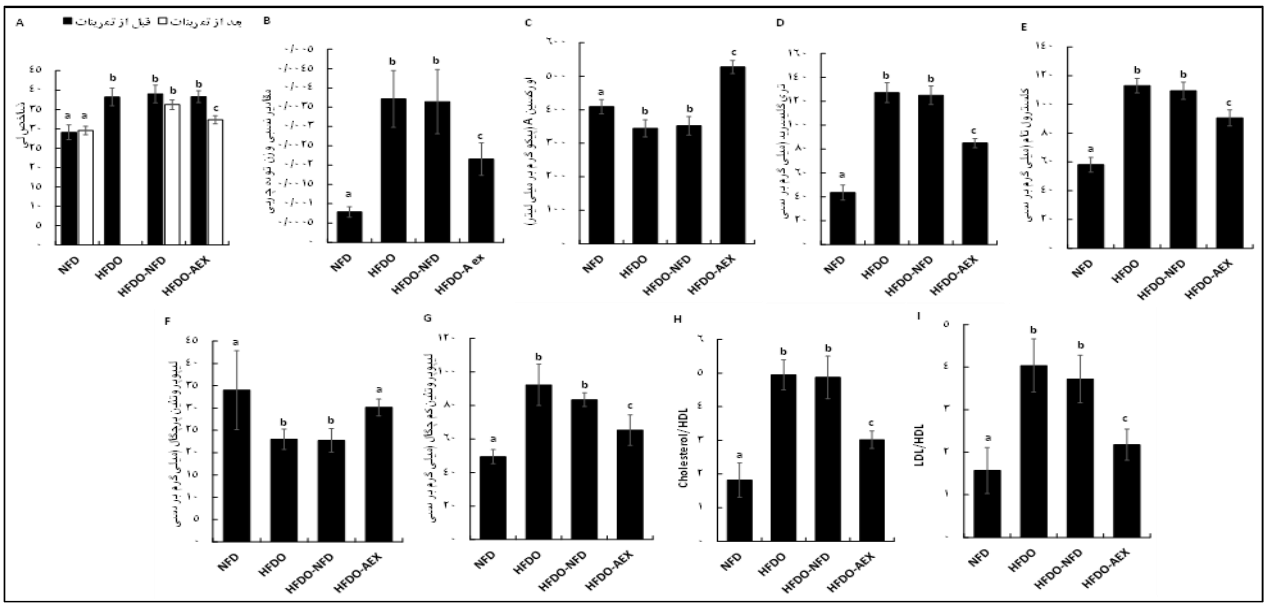
روش های آماری: بعد از اطمینان از توزیع طبیعی داده ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک (Shapiro–Wilk) و برابری واریانس ها با استفاده از آزمون لوین (Leven)، به منظور بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک سویه (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey post-hoc test) و برای تعیین رابطه بین متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم افزارهای Excel نسخه ۲۰۱۶ و SPSS نسخه ۲۴ انجام شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

پس از تحلیل داده ها نتایج نشان داد رژیم غذایی پرچرب باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی اورکسین–A (۱۸/۸۲–٪)، HDL-c (۴۷/۸۲–٪) و بیان ژن شاخص‌های ترموژنیک PGC1α و UCP1 در بافت EAT (۶۳/۶–٪ و ۸۷/۴۳–٪) و افزایش معنی‌دار TG (۶۵/۷۸٪)، LDL-c (۴۶/۴۷٪)، کلسترول تام (۴۸/۶۷٪)، وزن نسبی توده EAT (۷۸/۹٪) و همچنین شاخص لی (۲۳/۹٪) شد ($p\leq 0/001$). تغییرات وزنی حیوانات در گروه های مختلف حاکی از افزایش قابل توجه وزن پس از انتقال به مرحله تمرین هوازی است. اجرای هشت هفته تمرین در گروه HFDO-AEX به صورت معنی داری توانست تغییرات ایجاد شده توسط رژیم غذایی پرچرب را در جهت بازگشت به سطوح طبیعی و یا حتی بیشتر اصلاح کند ($p\leq 0/001$) (شکل ۱). به دنبال دوره تمرینات هوازی مقادیر اورکسین–A (۳۴/۷۴٪)، HDL-c (۲۳/۶۵٪) (شکل ۲)، بیان ژن شاخص های ترموژنیک PGC1α و UCP1 در بافتEAT (۶۱/۲۸٪ و ۸۲/۶۷٪) افزایش (شکل ۳)، اما سطوح TG (۴۹/۵۵–٪)، LDL-c (۴۱/۳۷–٪)، کلسترول تام (۲۴/۶۸–٪)، شاخص لی (۳۴/–۱۸٪)، و وزن نسبی تودهEAT (۷۶/۱۹–٪) (شکل ۲) کاهش و به سمت سطوح طبیعی اصلاح شد ($p\leq 0/001$). اگرچه این تغییرات در گروه HFD-NFD بعد از ورود به مرحله رژیم غذایی طبیعی تغییر معنی داری نداشت. ضریب همبستگی میان سطوح اورکسین–A و شاخص لی، مقادیر شاخص‌های ترموژنیک و همچنین مقادیر EAT حاکی از ارتباط معنی دار میان اورکسین–A سرمی و بیان نسبی ژن های PGC1α و UCP1 بود (شکل A–۴). میان مقادیر EAT و بیان نسبی ژن های PGC1α و UCP1 نیز ارتباط معکوس و معنی داری وجود داشت (شکل B–۴). همچنین میان مقادیر سرمی اورکسین–A و مقادیر EAT (شکل D–۴) و شاخص لی (شکل C–۴) ارتباط معکوس و معنی داری وجود داشت.

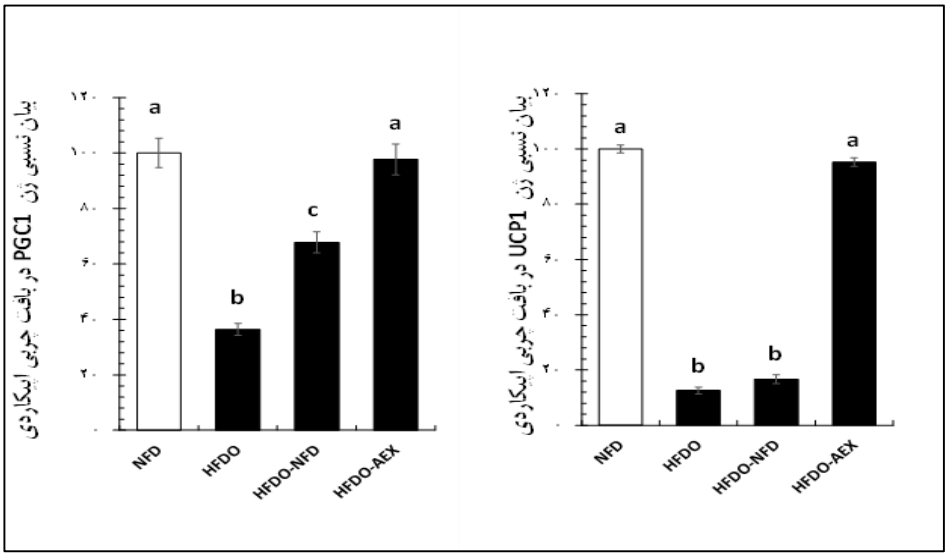


شکل ۱. تغییرات وزنی گروه های مختلف در طول فرآیند تحقیق. گروه تغذیه طبیعی (NFD)، گروه چاق شده با رژیم غذایی پرچرب (HFDO)، گروه تغذیه طبیعی بعد از چاقی با رژیم پرچرب (HFDO-NFD) و گروه تمرین هوازی و تغذیه طبیعی بعد از چاقی با رژیم پرچرب (HFDO-AEX). حروف لاتین غیرمشابه نشانه اختلاف معنی دار و حروف لاتین مشابه نشانه عدم اختلاف معنی دار میان گروه ها می باشد.

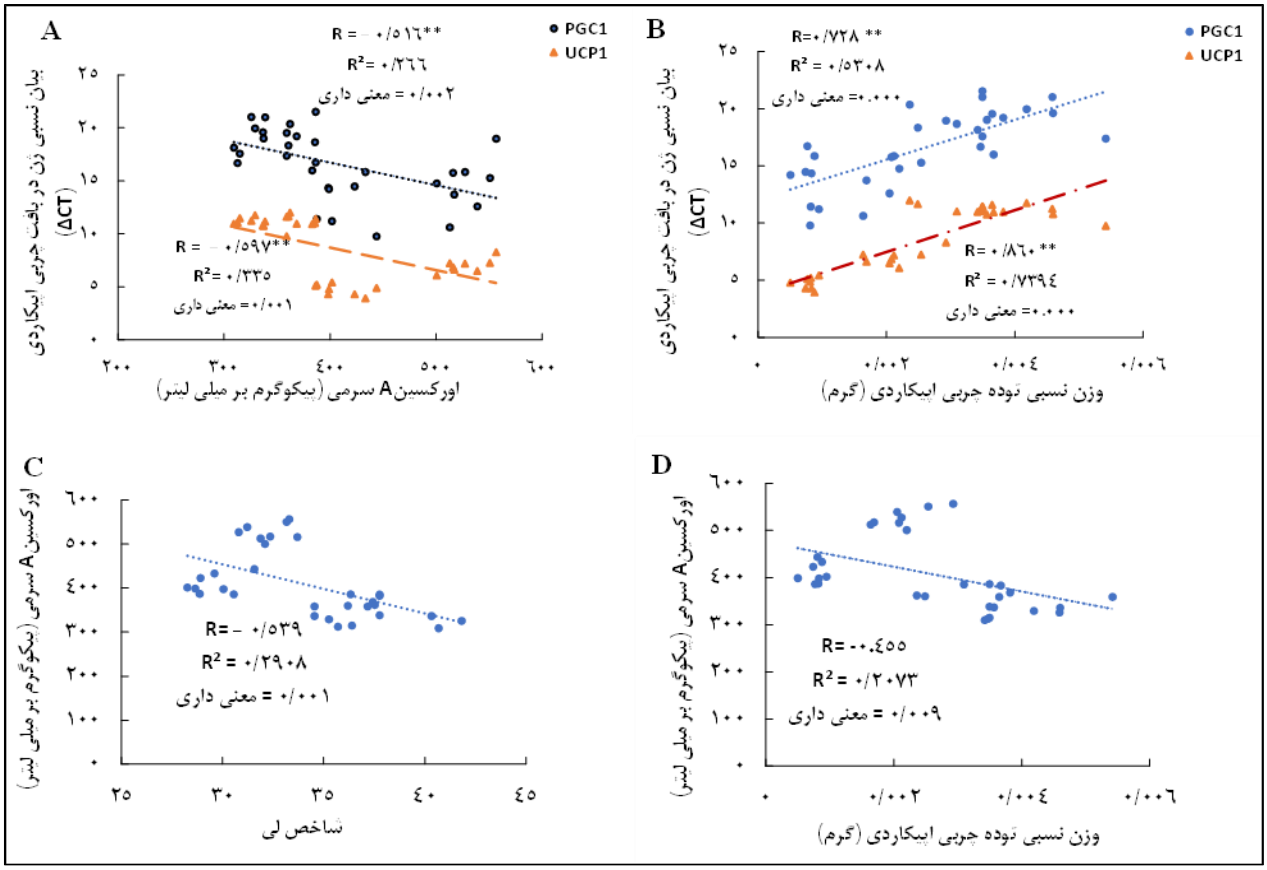


شکل ۲. تغییرات متغیرهای شاخص لی (A)، توده چربی اپیکاردی (B)، اورکسین–A (C)، تری گلیسرید (D)، کلسترول (E)، HDL-c (F)، LDL-c (G)، CHO/HDL (H)، LDL/HDL (I) در گروه های مختلف. گروه تغذیه طبیعی (NFD)، گروه چاق شده با رژیم غذایی پرچرب (HFDO)، گروه تغذیه طبیعی بعد از چاقی با رژیم پرچرب (HFDO-NFD) و تمرین هوازی و تغذیه طبیعی بعد از چاقی با رژیم پرچرب (HFDO-AEX). حروف لاتین غیرمشابه نشانه اختلاف معنی دار و حروف لاتین مشابه نشانه عدم اختلاف معنی دار میان گروه ها می باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]



شکل ۳. تغییرات نسبی بیان ژن شاخص های ترموژنیک PGC1α و UCP1 در گروهای مختلف. گروه تغذیه طبیعی (NFD)، گروه چاق شده با رژیم غذایی پرچرب (HFDO)، گروه تغذیه طبیعی بعد از چاقی با رژیم پرچرب (HFDO-NFD) و گروه تمرین هوازی و تغذیه طبیعی بعد از چاقی با رژیم پرچرب (HFDO-AEX). حروف لاتین غیرمشابه نشانه اختلاف معنی دار و حروف لاتین مشابه نشانه عدم اختلاف معنی دار میان گروه ها می باشد.



شکل ۴. ارتباط میان تغییرات نسبی بیان ژن شاخص های ترموژنیک PGC1α و UCP1 با اورکسین-A سرمی (A)، تغییرات نسبی بیان ژن شاخص های ترموژنیک PGC1α و UCP1 با وزن نسبی توده چربی اپیکاردی (B)، اورکسین-A سرمی با شاخص لی (C) و اورکسین-A سرمی با وزن نسبی توده چربی اپیکاردی (D) (دلتا CT کمتر= بیان نسبی ژن بیشتر).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین هوازی موجب افزایش سطوح سرمی OXA و بیان ژن شاخص های ترموژنیکی PGC-1α وUCP1 بافت چربی اپیکاردی رت ها شد که احتمالاً می تواند موجب کاهش عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی عروقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب نیز شود. در این پژوهش همسو با یافته‌های Iacobellis و همکاران بعد از دوره رژیم غذایی پرچرب شاخص لی و مقادیر نسبی EAT به طور معنی داری افزایش داشت (۱۵). نشان داده شده است EAT افراد مبتلا به CAD با تغییرات از قهوه ای به سفید کاهش قابل توجهی در ژن های ترموژنیک همراه است (۴).

در این تحقیق نیز، همراه با افزایش توده چربی بدن و EAT پس از رژیم غذایی پرچرب، عوامل خطرزای بیماری های قلبی عروقی به طور معنی داری افزایش و بیان نسبی ژن های ترموژنیک از جمله PGC1α و UCP1 به طور معنی داری کاهش داشت. تغییر رژیم غذایی و تغذیه به شرایط طبیعی نیز نتوانست به تنهایی از این روند جلوگیری کند و بر اساس مطالعات قبلی عقیده بر این است که دریافت کالری بیش از حد از عوامل اصلی تمایز سلول های پروجینیتور به آدیپوسیت های سفید در بافت های چربی است، بنابراین تغییر فنوتیپ بافت های چربی به منظور ذخیره کالری اضافی در این بافت‌ها می تواند از دلایل این موضوع باشد (۱۱).

در این مطالعه همسو با یافته های Hao و همکاران (۱۶) به دنبال رژیم غذایی پرچرب و بروز چاقی مقادیر اورکسین-A سرمی نیز به طور معنی داری کاهش یافت. شواهد حاکی از این است که هایپرگلیسمی و کاهش حساسیت انسولینی ناشی از چاقی با تاثیر بر هیپوتالاموس کناری (Lateral Hypothalamic Area= LHA) بر نورون های اورکسینی موجود در این ناحیه اثر گذاشته و کاهش بیان ژن پری پرو اورکسین را در پی دارد (۱۷). مورد دیگر اینکه چاقی با اثر بر گیرنده‌های کانابینوئیدی موجود در LHA موجب مهار نورون های اورکسینرژیک و کاهش مقادیر ترشح اورکسین می شود (۱۸). مطالعات قبلی نیز حاکی از آن است که نروپپتیدهای اورکسین در تنظیم هزینه‌های انرژی موثر هستند (۱۹).

در این مطالعه نیز همسو با دیگر یافته ها میان مقادیر اورکسین-A سرمی و مقادیر EAT و همین طور شاخص لی ارتباط معنی دار و معکوسی وجود داشت. دیگر مطالعات نیز گزارش کرده اند که در پی چاقی مقادیر اورکسین-A به طور معنی داری کاهش می یابد (۲۲-۲۰). مطالعات نشان داده اند که سیستم اورکسین و فرآیند چاقی هر دو می توانند تحت تاثیر تمرینات ورزشی قرار گیرند (۲۴و۲۳و۷). تمرینات جسمانی باعث افزایش سطوح اورکسین-A در مایع مغزی نخاعی موش صحرایی (۲۵)، سگ‌ها (۲۶) و انسان (۲۷و۲۴و۱۶) شده است. در این مطالعه نیز به دنبال برنامه تمرینی هوازی افزایش معنی دار سطوح سرمی اورکسین-A در رت‌های چاق شده با رژیم غذایی پرچرب مشاهده شد. احتمالاً فعالیت های هوازی با تاثیر بر ایریزین عضلانی (۲۸)، مقادیر لاکتات ترشحی از عضلات حین فعالیت بدنی (۱۶)، ناتریورتیک پپتیدهای قلبی (۱۱)، تغییر در هموستاز CO_2 (۲۹)، متابولیسم گلوکز (۳۰) و تاثیر بر گیرنده‌های کانابینوئیدی (۱۸) مقادیر اورکسین ترشحی از سیستم عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می هد. از سوی دیگر علاوه بر ردیابی نورون های اورکسینی تا بافت های چربی، وجود الگوی های گسترده اورکسین در مغز می تواند از طریق تحریک دیگر مناطق مغز همچون هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموسی (Paraventricular Nucleus of hypothalamus= PVN) در متابولیسم بافت چربی اثرگذار باشد (۳۱). مطالعات قبلی نیز نشان داده اند که تحریک گیرنده های بتا آدرنرژیک از طریق تنظیم افزایشی سیگنال های اورکسین در بافت های چرب، بیان PGC1α را افزایش و تولید آدیپوسیت بژ را تحریک می کند (۳۲و۱۱). از این رو به دلیل عصب دهی خوب بافت های چربی (۳۳) احتمالاً رهایش نوراپی نفرین و اورکسین یک محرک قوی تبدیل آنها به بافت های ترموژن هستند (۱۱). از سوی دیگر OXA از طریق گیرنده نوع ۱ خود با فعال سازی مسیر PLC/P38MAPK در بافت های چرب می تواند موجب تغییرات بیان ژن مسیرهای پایین دستی همچون بیان ژن های PGC-1α و UCP1 شود (۳۴).

گزارش شده است که OXA با هزینه انرژی ناشی از انجام فعالیت های بدنی غیر ارادی (SPA) نیز مرتبط و این نوروهورمون متاثر از فعالیت های بدنی، همراه با تغییر در خواص ترموژنیکی بافت ها موجب افزایش کل هزینه انرژی روزانه (Total Daily Energy Expenditure= TDEE) می شود (۲۲و۱۹). در این تحقیق نیز به دنبال انجام تمرینات هوازی بیان ژن شاخص های ترموژنیک PGC1α و UCP1 در EAT به طور معنی داری افزایش یافت. رابطه معکوس و معنی داری با مقادیر EAT به لحاظ وزنی مشاهده شد، اما میان مقادیر اورکسین-A و مقادیر شاخص لی رابطه معکوس و معنی دار وجود داشت. از سوی دیگر، میان مقادیر وزنی EAT با مقادیر سرمی اورکسین-A رابطه معکوس و معنی داری وجود داشت که خود احتمالاً موید ارتباط مستقیم میان مقادیر اورکسین-A سرمی و بیان نسبی ژن های PGC1α و UCP1 در EAT است.

در این خصوص متناقض با یافته های این تحقیق در برخی گزارشات تزریق اورکسین-A در بطن خلفی هیپوتالاموس PVH (Paraventricular hypothalamus) تاثیری بر بیان ژن UCP1 نداشت (۳۵)، در حالی که در برخی گزارشات دیگر ۱۲ هفته تمرین هوازی در آزمودنی های جوان میزان mRNA مربوط به UCP1 و PGC1α در بافت چربی افزایش داشته است (۳۶). در توجیه این موارد احتمالاً دمای محیطی که تمرین در آن رخ داده است، ترکیب بدنی آزمودنی ها قبل از تمرین، سطح آمادگی اولیه آزمودنی ها، وجود بیماری و تمرینات ورزشی هوازی تداومی در کاهش ذخایر چربی و تغییرات در بافت چربی سفید و تغییر بیان ژن شاخص های ترموژنیک ممکن است نقش داشته باشند، اگرچه خصوصیات ژنتیکی آزمودنی ها نیز در پاسخ به این نوع محرک ها اهمیت خاصی دارد (۳۸و۳۷).

بنابراین، با توجه به یافته های این مطالعه می توان اظهار نمود که تمرینات هوازی با تاثیر بالقوه ای که بر نورون های اورکسینی دارد، می تواند با ساز و کارهای پیچیده دیگری از جمله تغییر بیان ژن های ترموژنیک در تغییر فنوتیپ بافت چربی از سفید به قهوه ای و یا بژ و تبدیل آنها به بافت های ترموژن خصوصاً در EAT موثر باشند. بنابراین تمرینات ورزشی هوازی تداومی می توانند مستقل از جنبه های تغذیه ای به عنوان یک راه کار عملی برای کاهش توده EAT و بهبود عوامل خطرزای بیماری های قلبی عروقی مربوط با چاقی و رژیم های غذایی پرچرب تاثیر داشته باشند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌کنند که در مورد انتشار این مقاله هیچ تضاد منافعی وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت‌های مالی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اصفهان تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]

Alterations in PGC-1α and UCP1 Gene Expression in Epicardial Aadipose Tissue and Serum Orexin-A Following Aerobic Exercise in High-Fat Diet Induced Obesity of Male Wistar Rats

E. Moslehi (PhD)[1], V. Minasian (PhD)*[1], H. Sadeghi (PhD)[2]

1.Department of Exercise physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, I.R.Iran

2.Medicinal Plants Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 22; 2020; PP: 92-100

Received: May 29th 2019, Revised: Oct 1st 2019, Accepted: Oct 21st 2019.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Due to the proximity of epicardial adipose tissue (EAT) to the myocardial tissue, it is considered that EAT be more pathogenic than subcutaneous adipose tissue. The aim of this study was to evaluate the alterations of PGC-1α andUCP1 gene expression in EAT and orexin-A following aerobic exercise in high-fat diet induced and obese male wistar rats.

METHODS: In this study, 32 male wistar rats aged 6-week and weight of 180-200 g, assigned randomly in: 1) Normal fat diet (NFD), 2) High-fat diet induced obesity (HFDO), 3) Normal fat diet after high-fat diet induced obesity group (HFDO-NFD) and Aerobic exercise group with normal fat diet after high-fat diet induced obesity group (HFDO-AEX). After obesity-induced in HFDO group (8-week diet with 60% fat) and 48 hours after eight weeks of aerobic exercise (60% of maximal training capacity, 4 sessions/week) in other groups, fasting levels of OXA, Lee index, lipid profile, and gene expression of PGC-1α and UCP1 in EAT have been measured.

FINDINGS: The results revealed that HFD significantly decreased serum OXA, HDL-c, gene expression of PGC1α and UCP1, also caused a significant increase in Lee index, TG, LDL-c, cholesterol and EAT mass ($p \leq 0.001$), but aerobic exercise significantly improved the OXA (34.74%), HDL-c (23.65%), gene expression of PGC-1α and UCP1 (61.28% and 82.67%), lipid profile, EAT mass (76.19%) and Lee index (18.34%) to the normal levels ($P \leq 0.001$).

CONCLUSION: Aerobic exercise by affecting OXA and gene expression of PGC-1α and UCP1 in EAT, probably could reduce the risk factors of cardiovascular diseases due to high-fat diet.

KEY WORDS: *Aerobic exercise, EAT, Obesity, Orexin-A, PGC-1α, UCP1.*

Please cite this article as follows:

Moslehi E, Minasian V, Sadeghi H. Alterations in PGC-1α and UCP1 Gene Expression in Epicardial Aadipose Tissue and Serum Orexin-A Following Aerobic Exercise in High-Fat Diet Induced Obesity of Male Wistar Rats. J Babol Univ Med Sci. 2020; 22: 92-100.

***Corresponding Author: V. Minasian (PhD)**

Address: Department of Exercise physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, I.R.Iran

Tel: +98 31 37934245

E-mail: v.minasian@spr.ui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]

[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]

References

1. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will?. Fertil Steril. 2017;107(4):833-9.

2.Mahdavi-Roshan M, Salari A, Gholipour M, Naghshbandi. Dietary Adherence in People with Cardiovascular Risk Factors Living in Northern Iran. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(10):62-8. [In Persian]

3.Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. Eur Heart J. 2017;38(17):1294-1302.

4.Dozio E, Vianello E, Briganti S, Fink B, Malavazos AE, Scognamiglio ET, et al. Increased reactive oxygen species production in epicardial adipose tissues from coronary artery disease patients is associated with brown-to-white adipocyte trans-differentiation. Int J Cardiol. 2014;174(2):413-4.

5.Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, Talman A, Hettige T, Cameron JD, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue and High-Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6(8).pii:e006379.

6.Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, Azevedo AI, Pires-Morais G, Leite-Moreira A, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(5):490-7.

7.Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin system: the key for a healthy life. Front Physiol. 2017;8:357.

8.Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, Kalinovich AV, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. Cell Rep. 2013;5(5):1196-203.

9.Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function. Cell Metab. 2011;14(4):478-90.

10.Soltani M, Rashid lamir A, Fathei M, Ghahremani Moghaddam M. The Effect of Eight Weeks of Water Training on Sirt1, Pgc-1α and Body Fat Percentage in Obese Men. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(9):55-60. [In Persian]

11.Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. Nat Med. 2013;19(10):1252-63.

12.Gollisch KS, Brandauer J, Jessen N, Toyoda T, Nayer A, Hirshman MF, et al. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal-and high-fat diet-fed rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297(2):E495-504.

13.Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. Lab Anim. 2007;41(1):111-9.

14.Caponi PW, Lehnen AM, Pinto GH, Borges J, Markoski M, Machado UF, et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(7):1010-7.

15.Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial Adipose Tissue feeding and overfeeding the Heart. Nutrition. 2019;59:1-6.

16.Hao YY, Yuan HW, Fang PH, Zhang Y, Liao YX, Shen C, et al. Plasma orexin-A level associated with physical activity in obese people. Eat Weight Disord. 2017;22(1):69-77.

17.Yamamoto Y, Ueta Y, Date Y, Nakazato M, Hara Y, Serino R, et al. Down regulation of the prepro-orexin gene expression in genetically obese mice. Brain Res Mol Brain Res. 1999;65(1):14-22.

18.Flores Á, Maldonado R, Berrendero F. Cannabinoid-hypocretin cross-talk in the central nervous system: what we know so far. Front Neurosci. 2013;7:256.

19.Zink AN, Bunney PE, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Neuromodulation of orexin neurons reduces diet-induced adiposity. Int J Obes (Lond). 2018;42(4):737-45.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]

20.Messina G, Monda V, Moscatelli F, Valenzano AA, Monda G, Esposito T, et al. Role of Orexin System in Obesity. Biol Med. 2015;7(4):248.
21.Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. Neuron. 2001;30(2):345-54.
22.Seale P. Orexin turns up the heat on obesity. Cell Metab. 2011;14(4):441-2.
23.Chieffi S, Messina G, Villano I, Messina A, Esposito M, Monda V, et al. Exercise influence on hippocampal function: possible involvement of orexin-A. Front Physiol. 2017;8:85.
24.Messina G, Di Bernardo G, Viggiano A, De Luca V, Monda V, Messina A, et al. Exercise increases the level of plasma orexin A in humans. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2016;27(6):611-6.
25.Martins PJ, D'Almeida V, Pedrazzoli M, Lin L, Mignot E, Tufik S. Increased hypocretin-1 (orexin-a) levels in cerebrospinal fluid of rats after short-term forced activity. Regul Pept. 2004;117(3):155-8.
26.Wu MF, Nienhuis R, Maidment N, Lam HA, Siegel JM. Cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) levels are elevated by play but are not raised by exercise and its associated heart rate, blood pressure, respiration or body temperature changes. Arch Ital Biol. 2011;149(4):492-8.
27.Moslehi Najafabadi E, Moslehi Z, Darvakh H. A Comparison of Two Methods of Aerobic Exercise on Serum Orexin A and Weight Loss in Overweight and Obese Boys. Sport Physiology & Management Investigations. 2018;10(3):23-32. [In Persian]
28.Ferrante C, Orlando G, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Di Nisio C, et al. Central inhibitory effects on feeding induced by the adipo-myokine irisin. Eur J Pharmacol. 2016;791:389-94.
29.Williams RH, Jensen LT, Verkhratsky A, Fugger L, Burdakov D. Control of hypothalamic orexin neurons by acid and CO2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(25):10685-90.
30.Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis. Adipocyte. 2012;1(2):116-20.
31.Contreras C, Nogueiras R, Diéguez C, Rahmouni K, López M. Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The thermogenic pathway. Redox Biol. 2017;12:854-63.
32.Perez-Leighton CE, Billington CJ, Kotz CM. Orexin modulation of adipose tissue. Biochim Biophys Acta. 2014;1842(3):440-5.
33.François M, Qualls-Creekmore E, Berthoud HR, Münzberg H, Yu S. Genetics-based manipulation of adipose tissue sympathetic innervation. Physiol Behav. 2018;190:21-7.
34.Montanari T, Pošćić N, Colitti M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. Obes Rev. 2017;18(5):495-513.
35.Russell SH, Small CJ, Sunter D, Morgan I, Dakin CL, Cohen MA, et al. Chronic intraparaventricular nuclear administration of orexin A in male rats does not alter thyroid axis or uncoupling protein-1 in brown adipose tissue. Regul Pept. 2002;104(1-3):61-8.
36.Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1α, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. FEBS J. 2014;281(3):739-49.
37.Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. Adipocyte. 2016;5(2):153-62.
38. Asad MR, Sistani M, Barzegari A. The Effect of Eight Weeks of Continuous Endurance Training on ICAM-1 and VCAM-1 Expression in the Heart Tissue of Rats. J Babol Univ Med Sci. 2019;21(1):230-6. [In Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.13.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.92]