دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی
سال هفتم، جلد هفتم، شماره ۲

اثر تمرین استقامتی و مصرف آدنوزین بر بیان ژن A1AR در بافت چربی احشایی رت‌های نر چاق

آمنه برجسته یزدی[1*]، محمد علی اذربایجانی[2]، حسن متین همایی[3]، مقصود پیری[2]، فرحناز ترابی[4]، زهرا رمضانی[5]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۱۰

چکیده

هدف: با این که چاقی در تمام دنیا فراگیر شده است تلاش برای کاهش این اپیدمیک موثر نبوده است. بنابراین نیاز به یافتن راه های جدید پیشگیری از چاقی وجود دارد. هدف از انجام این پژوهش تعیین اثر تمرین استقامتی و آدنوزین بر بیان ژن A1AR در بافت چربی احشایی رت های نر چاق بود.

روش‌شناسی: بیست سر رت نر صحرایی، نژاد ویستار به مدت دوازده هفته با غذای پر چرب تغذیه شدند تا به میانگین وزنی ۳۰±۳۱۹ گرم رسیدند. پس از همسان سازی، رت ها به صورت تصادفی در چهار گروه کنترل-سالین، کنترل-آدنوزین، تمرین-آدنوزین و تمرین-سالین تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل دویدن روی نوارگردان بدون شیب به مدت ۱۲ هفته بود. هر هفته پنج جلسه با سرعت ۲۵-۲۰متر در دقیقه و به مدت۳۱-۱۵ دقیقه اجرا شد. برای اندازه‌گیری بیان نسبی ژن A1AR از روش PCR استفاده شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس دو طرفه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: هر دو متغیر تمرین استقامتی و مصرف آدنوزین (به‌طور مستقل) کاهش معنی داری را در تغییرات بیان ژن A1AR بافت چربی احشایی نشان دادند (P=۰/۰۰۱). همچنین اثرات تعاملی تمرین و آدنوزین حاکی از کاهش معنی‌دار در تغییرات بیان نسبی ژن A1AR بود (P=۰/۰۰۳)

نتیجه‌گیری: تمرینات استقامتی و مصرف آدنوزین به عنوان آنتاگونیست های A1AR ، محرک‌های قوی لیپولیز بافت چربی هستند و این پتانسیل را دارند که به عنوان عوامل لیپولیتیک موثر در چاقی به کار گرفته شوند.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، A1AR، بافت چربی سفید احشایی

۱. استادیار گروه تربیت بدنی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران، ۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران، ۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران، ۴. کارشناسی ارشد، مربی، آموزش و پرورش ناحیه ۵ مشهد، خراسان رضوی، ایران، ۵. دکتری فیزیولوژی ورزش، مربی، اموزش و پرورش ناحیه ۱ مشهد، خراسان رضوی، ایران
*نشانی الکترونیک نویسندهٔ مسئول: Barjaste.a7@gmail.com

مقدمه

چاقی به طور هشدار دهنده ای در تمام دنیا زیاد شده است از آنجایی که چاقی مرتبط با بیماری های زیادی می‌باشد، افزایش سریع چاقی مشکل بزرگی در سلامت است. با این حال تلاش برای کاهش این اپیدمیک موثر نبوده و نیاز بیشتر به راه های جدیدی برای پیشگیری چاقی وجود دارد. مطالعات اخیر، منابع چربی متفاوتی را نشان داده اند که نقش های خاصی را ایفا می کنند. بر خلاف چربی سفید، که عمدتا انرژی را ذخیره می کند و در چاقی مفرط زیاد می‌شود، چربی قهوه‌ای گرما تولید کرده، در نتیجه باعث افزایش سوخت انرژی می‌شود. چربی قهوه‌ای که به عنوان بافت چربی قهوه‌ای، نیز شناخته می‌شود و القا خصوصیات چربی مانند در چربی سفید، به عنوان هدف برای مبارزه با چاقی در نظر گرفته شده اند. چربی قهوه‌ای با پراکنده کردن انرژی به عنوان گرما، نقش اساسی در حفظ دمای بدن در موش ها و انسان دارد. مطالعات، برای اداره کردن چاقی و بیماری های مرتبط به آن در انسان، چربی قهوه‌ای را به عنوان یک هدف مورد مطالعه قراردادند. با افزایش میزان و یا فعالیت چربی قهوه‌ای، مصرف انرژی می‌تواند زیاد شود و این مسئله منجر به تعادل انرژی منفی می‌شود(۱،۲). قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید از چند راه متفاوت ممکن است. از جمله فعال شدن CNS و تنظیم برون ده سمپاتیک به بافت چربی سفید،(۳،۴)، مواجه طولانی مدت با سرما و تاثیر هورمون های کاتکولامینی، تیروئید و شبه هورمون آیریزین(۵)، بکارگیری و فعال کردن سلول های ایمنی در بافت چربی سفید و یا توسط عمل مستقیم بر سلول های چربی سفید و یا سلول های پیشرو بژ می‌باشد (۳،۴). اکثر مطالعات مکانیزم هایی را شناخته اند که مستقیما باعث قهوه‌ای شدن در بافت چربی سفید می شوند. برای مثال توسط فعال سازی PPARα[1] (۶)، یا PPARδ (۷)، از طریق FGF21[2] (۸)، IL-6[3] (۹)، پپتیدهای ناتریورتیک (۱۰)، آدنوزین از طریق گیرنده A2AR[4] (۱۱)، ملاتونین (۱۲)، TLE3[5] (۱۳)، محلول گوانیلیل سیکلاز (۱۴) و یا حتی میکرو RNA مانند miRNA-30 (۱۵). آدنوزین یک پورین نوکلئوتید درون زاد است که از سلول های آسیب دیده یا ملتهب آزاد می‌شود. آدنوزین می‌تواند از ATP درفضای خارج سلولی از طریق فعال شدن دو اندونوکلئوتیداز CD39 (ENTPD1، نوکلئوتید تری فسفات دی فسفوریلاز۱)، و CD37 (NT5E، اکتو ۵ نوکلئوتید)، تولید شود. آدنوزین در فضای خارج سلولی بر روی یکی از چهار گیرنده پروتئین G متصل می‌شود. این چهار گیرنده به مهارکننده های آدنیلات سیکلاز(A_{1AR},A_{3AR})، وفعال کننده های آدنیلات سیکلاز(A_{2AR},A_{2bR})، تقسیم بندی می شوند. آدنوزین و گیرنده هایش علاوه بر التهاب در تنظیم برداشت گلوکز، لیپولیز، جلوگیری از کبد چرب بعد از جذب الکل، جلوگیری از کبد چرب بعد از رژیم غذایی پر چرب، تنظیم سنتز کلسترول و تغییر چربی نیز نقش دارند(۱۶). فین[6] و همکارانش نشان دادند که آدنوزین و آگونیست های آدنوزین مانع تشکیل آدنیلات سیکلاز می شوند و تحریک cAMP

1. peroxisome proliferator Activated receptor
2. Fibroblast Growth Factor
3.Interlokin 6
4. A2 Adenosine receptor
5. Transducin-like enhancer protein 3T
6. Fain

توسط کاتکولامین ها را مهار می کردند. در نتیجه مانع از لیپولیز تحریک شده توسط کاتکولامین ها در بافت چربی می شوند. مطالعات بعدی ثابت کردند که مهار لیپولیز توسط آدنوزین توسط فعال شدن گیرنده A_1 آدنوزین صورت می گیرد و اینکه این گیرنده احتمالا یک تنظیم کننده مهم لیپولیز، ذخیره اسید چرب و بافت چربی است (۱۷). به همین منظور نقش گیرنده A_1آدنوزین در تنظیم لیپولیز در بافت چربی و نتایج آن برای مقاومت به انسولین، دیابت و اختلالات چربی روری به نظر می رسد. غیر از عوامل دارویی، فعالیت و تمرین ورزشی به عنوان محرک مناسب برای قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید مطرح شده است (۱۷،۱۸،۱۹). تمرینات ورزشی منجر به تغییرات عمیقی در بافت چربی سفید از جمله افزایش بیان ژن های دخیل در بیوژنز میتوکندری، افزایش فعالیت میتوکندری، افزایش بژ شدن بافت چربی زیر پوستی و احشایی می شوند. اکثر تحقیقات نشان داده اند که سازگاری های القا شده توسط تمرینات ورزشی در بافت چربی موجب بهبود هموستاز متابولیک سیستمیک می‌شود که توسط فعالیت بدنی منظم اتفاق می افتد. اگر چه مطالعاتی که پیش تر ذکر شد، اثر آدنوزین و گیرنده هایش را در بافت چربی به صورت کلینیکی بررسی نموده اند، با وجود این هنوز مطالعه ای به طور خاص اثر تمرین ورزشی و مصرف آدنوزین را بر بیان ژن A1AR در بافت چربی احشایی بررسی نکرده است. تصور می‌شود، بر اثر تمرین ورزشی و همچنین مصرف آدنوزین بیان ژن مورد نظر در چربی سفید دچار تغییر شود. بنابراین هدف از این پژوهش بررسی اثر دوازده هفته تمرین استقامتی و مصرف آدنوزین بر میزان تغییر بیان ژن A1AR در بافت چربی احشایی موش های نر چاق است تا بدین ترتیب اثر محرک تمرین ورزشی و آدنوزین بر بیان این ژن بیشتر مشخص گردد.

روش پژوهش

آزمودنی های تحقیق

بیست سر موش صحرایی نر ۴-۵ هفته‌اینژاد ویستار با میانگین وزن اولیه ۳۲ ± ۱۲۸ از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه و به مرکز پژوهش منتقل شد. آزمودنی ها پس از ورود به محیط پژوهش از طریق رژیم پرچرب (شامل ۴۰ درصد چربی) به مدت دوازده هفته چاق شده و پس از آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان به طور تصادفی به ۴ گروه سالین کنترل (۵ سر موش)، سالین تمرین (۵ سر موش)، آدنوزین کنترل (۵ سر موش) و آدنوزین تمرین (۵ سر موش) تقسیم شدند. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی دوره یک هفته‌ای آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوارگردان و همچنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های ۵ سر موش در قفس های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت هوای ۵ ±۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲: ۱۲ ساعته با تهویه مناسب نگهداری شدند.

غذای آزمودنی ها، تولید شرکت دام به پرور کرج بود که به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن هر موش ۵ گرم غذا بر اساس وزن کشی هر هفته یک بار، در قفس قرار داده شد. در این پژوهش آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن ها قرار گرفت. جیره ی غذایی پر چرب با ترکیبات ۴۰٪ چربی ، ۱۳ ٪ پروتئین و ۴۷٪ کربوهیدرات تهیه شد و طی دوازده هفته تمامی ۲۰ سر موش صحرایی از این رژیم استفاده کردند و سپس پس از رسیدن به معیار های چاقی مرحله ی تمرین با رعایت رژیم غذایی پر چرب ادامه پیدا کرد.

پروتکل تمرین استقامتی

آزمودنی های گروه تمرینی به اجرای دوازده هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط پرداختند. گروه‌های تمرین در هر هفته ۵ روز تمرین می کردند (جدول۱).

جدول ۱. پروتکل تمرین استقامتی

	آشنا سازی	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم	هفته نهم	هفته دهم	هفته یازدهم	هفته دوازدهم
سرعت (متر در دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۰	۲۱	۲۱	۲۲	۲۳	۲۴	۲۴	۲۴	۲۴	۲۴	۲۵
زمان (دقیقه)	۱۰	۱۵	۱۶:۳۰	۱۸	۱۹:۳۰	۲۱	۲۲:۳۰	۲۴	۲۵:۵۰	۲۷	۲۸:۵۰	۳۰	۳۱

مقدار دوز آدنوزین مصرفی موش ها

گروه‌های تمرین- آدنوزین و کنترل آدنوزین، آدنوزین را به مقدار۰/۲ میلی گرم به ازای ۱ کیلوگرم (۱۱)، به مدت دوازده هفته (هفت روز در هفته) به صورت زیر صفاقی ۳ ساعت قبل از تمرین دریافت کردند. گروه سالین نیز به مقدار و روش مشابه با گروه‌های دریافت‌کننده آدنوزین، سرم فیزیولوژی دریافت نمودند.

نمونه گیری و اندازه‌گیری های آزمایشگاهی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از یک شب ناشتایی، حیوانات از طریق تزریق درون صفاقی زایلازین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی گرم/کیلوگرم)، (۵)، بیهوش شدند و چربی دور کلیه آن ها به سرعت برداشته و از طریق مایع نیتروژن در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد فریز شدند. جهت تعیین بیان ژن UCP-1 از تکنیک RT-PCR استفاده شد. برای این منظور ابتدا RNA بافت با استفاده از پروتکل

کیت (کیاژن، آلمان)، استخراج شد. سپس کیفیت RNA های استخراج شده با دستگاه اسپکترفتومتری (DPI-1, Kiagen) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت سنتز cDNA از پرایمر Oligo dt (MWG-Biotech, Germany) و آنزیم نسخه برداری معکوس (Fermentas) و بر اساس پروتکل مربوطه استفاده شد. توالی ها عبارتند از:

A1AR:

Forward: GTGCTTCATCGTGTCACTGG

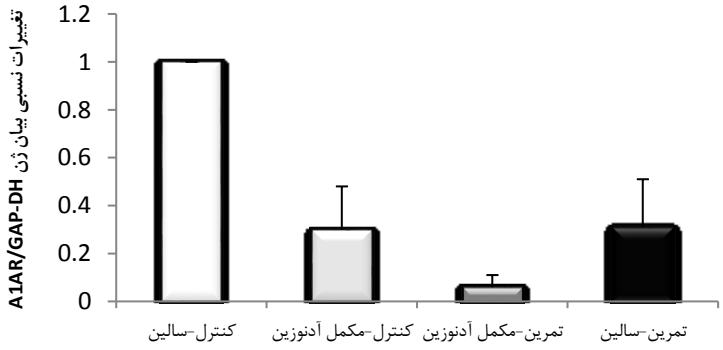
Reverse: GCAGGTGTGGAAGTAGGTCT

روش ها آماری

برای دسته‌بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی، توزیع طبیعی داده ها از آزمون شاپیروویک، آزمون لون برای بررسی هم واریانسی گرو ها و برای بررسی تغییرات بین چهار گروه، از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ استفاده شد (با استفاده از نرم افزار SPSS,16).

یافته‌های پژوهش

با تحلیل داده های مربوط به بیان نسبی ژن A1AR با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه، هر دو متغیر تمرین استقامتی و مصرف آدنوزین (به‌طور مستقل) کاهش معنی داری را در تغییرات بیان ژن A1AR بافت چربی احشایی نشان دادند (به‌ترتیب؛ P=۰/۰۰۱ و F=۵۵/۸۹۱ و P=۰/۰۰۱ و F=۵۷/۴۳۳). همچنین اثرات تعاملی تمرین و مکمل آدنوزین حاکی از کاهش معنی‌دار در تغییرات بیان نسبی ژن A1AR بافت چربی احشایی بود (P =۰/۰۰۳ و F=۱۲/۷۲۵) (شکل ۱).



شکل۱. تغییرات مقادیر بیان نسبی ژن A1AR در گروه‌های مورد مطالعه

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس یافته های این پژوهش، تمرین استقامتی و مصرف آدنوزین (به‌طور مستقل)کاهش معنی داری را در تغییرات بیان ژن A1AR بافت چربی احشایی نشان می‌دهند. همچنین اثرات تعاملی تمرین و آدنوزین حاکی از کاهش معنی‌دار در تغییرات بیان نسبی ژن A1AR بافت چربی احشایی بود. اما کاهش بیان ژن A1AR در گروه تمرین و مکمل نسبت به گروه تمرین و مکمل به تنهایی بیشتر بود. آدنوزین به عنوان یک انتقال دهنده افزایشی و یا همکار با نور آدرنالین در بافت چربی عمل می کند. تحریک دارویی گیرنده‌ی A_{2A} و آنتاگونیست A_1 تغییرات ناشی از چاقی را بهبود می دهد و منجر به بیان قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید می‌شود. با توجه به همه گیر بودن چاقی، فعال کننده های بافت چربی می توانند اهداف دارویی احتمالی برای درمان های ضد چاقی باشند (۱۱). مطالعات ثابت کردند که مهار لیپولیز با آدنوزین توسط فعال شدن گیرنده A_1 آدنوزین صورت می گیرد و اینکه این گیرنده احتمالا یک تنظیم کننده مهم لیپولیز، ذخیره اسید چرب و بافت چربی است (۱۷). به همین منظور نقش گیرنده A_1آدنوزین در تنظیم لیپولیز در بافت چربی و نتایج آن برای مقاومت به انسولین، دیابت و دیس لیپیدمی ضروری به نظر می رسد. تعداد نسبتا کمی از مطالعات تغییرات بر بیان A_1AR و عملکرد آن در مقاومت به انسولین و چاقی را شرح می دهد (۲۰). به طور دقیق تر گزارش شده است که مسیر سیگنالینگ A_1AR در آدیپوسیت های موش های صحرایی چاق زوکر [1]فعال تر است.که منجر به افزایش حساسیت به بازدارندگی توسط آگونیست های A_1AR می‌شود. همچنین، مهار آدنیلات سیکلاز توسط A_1AR در آدیپوسیت های موش های صحرایی چاق زوکر افزایش یافت. فعالیت تونیک A_1AR بر لیپولیزنیز در موش های صحرایی چاق بالاتر بوده است. کارتینن[2] و همکارانش با استفاده از آدیپوسیت ها (بزرگ و کوچک)، ازهمان منبع چربی، نشان دادند که سلول های چربی بزرگ پاسخ دهی بیشتری به بازدارندگی فعالیت آدنیلات سیکلاز تحریک شده توسط PKA نسبت به سلول های کوچکتر داشتند (۲۱). آروبندر [3]و همکارانش بیان کردند که مهار لیپولیز به دلیل فعالیت بیش از حد A_1AR ممکن است منجر به چاقی مفرط شود (۲۲). روسن و همکاران در پژوهش خود، سیگنال آدنوزین A_{2A} برای مقابله با چاقی ناشی از رژیم غذایی را مورد بررسی قرار دادند. موش ها با رژیم غذایی پر چرب (HFD)، درمان شده با یک آگونیست A_{2A} کاهش معنی داری در وزن بدن و ۲۶ درصد کاهش در توده چربی نسبی و ۱۳ درصد افزایش در توده بدون چربی نشان دادند. همچنین وزن های بافت چربی سفید اینگوینال و چربی سفید گونادال به ترتیب ۴۸ و ۷۱ درصد کاهش داشتند. به علاوه، موش های درمان شده توسط آگونیست A_{2A} افزایش بیان مارکرهای ترموژنیک در بافت چربی قهوه‌ای و بافت چربی سفید با بیش از ۷ برابر افزایش UCP-1 در بافت چربی سفید نشان دادند (۲،۲۳). در بافت چربی سفید موش های درمان

1.Zucker
2.Kaartinen
3.Arvinder

شده توسط آگونیست A_{2A} به مدت ۱۰ روز، دو مارکر آدیپوسیت قهوه‌ای PPARγ و PGC1-αباعث افزایش UCP-1 شدند که نشان می دهد فعال سازی انتخابی گیرنده های A_{2A} در بافت چربی سفید می‌تواند باعث القا قهوه‌ای شدن شود(۱۱). با توجه به پژوهش های ذکر شده در بالا مشاهده شد که آدنوزین، آگونیست های $A_{2A,}$ A_{2B} و همچنین آنتاگونیست A_1 با اتصال به گیرنده های مربوط به خود در غشا سلول چربی باعث فعال شدن آدنیلات سیکلاز و تبدیل AMP به AMP حلقوی می شوند در نتیجه باعث افزایش AMP حلقوی شده و مسیر PKA/P38MAPK/PGC1-α را فعال نموده و منجر به بیان ژن PGC-1α , UCP-1 در چربی احشایی می شوند. با وجود این که عملکرد بژ شدن به عنوان نتیجه تمرینات ورزشی کاملا شناخته شده نیست، یک نظریه این است که کاهش در اندازه سلول و محتوی لیپید در بافت چربی زیر پوستی که در تمرینات ورزشی رخ می دهد عایق بودن بدن را کاهش می دهد و نیاز به تولید گرما را از طریق بژ کردن بافت چربی افزایش می دهد. برای مکانیزم زمینه ای که باعث بژ شدن می شوند چندین نظریه پیشنهاد شده است. برای مثال، به علت این که تمرین عصب رسانی سمپاتیک را در بافت چربی زیر پوستی زیاد می کند، این افزایش عصب ها می‌تواند به بژ شدن بافت چربی کمک کند (۲۴). و یا سازگاری های بیان شده توسط تمرین به سایر بافت ها ممکن است مسئول بژ شدن بافت چربی باشد. یک مطالعه به این نتیجه رسید که بژ شدن بیان شده توسط تمرینات ورزشی در پاسخ به افزایش ترشح فاکتور نوروتروفیک ناشی از هیپوتالاموس در مغز است(۲۵). در حالی که سایر مطالعات پیشنهاد داده اند که میوکین های مختلف که از عضلات اسکلتی به هنگام تمرین آزاد می شوند مسئول بژ شدن هستند(۲۶). این میوکین ها شامل ایریزین(۲۷)، متئورین لایک-۱(۲۸)، میواستاتین(۲۹) و بتا امینواسید بوتریک(۳۰) می شوند. با این که تمام این فرضیه ها جالب به نظر می رسند، به تحقیقات بیشتری برای روشن کردن مکانیزم مسئول پدیده بژ شدن بافت چربی توسط تمرینات ورزشی نیاز است. با توجه به نتایج پژوهش های ذکر شده می توان نتیجه گرفت که آنتاگونیست های A_1AR محرک های قوی لیپولیز بافت چربی هستند و این پتانسیل را دارند که به عنوان عوامل لیپولیتیک موثر در چاقی از نظر کلینیکی به کار گرفته شوند. پژوهش های انجام شده در مورد کاهش بیان ژن گیرنده A1 آدنوزین به صورت فارماکولوژیک و از طریق تزریق آدنوزین و آنتاگونیست های A1 انجام شده است و تا کنون پژوهشی که اثر فعالیت بدنی منظم به طور مستقل و اثر همزمان تمرین و آدنوزین را مورد بررسی قرار داده باشد، مشاهده نشد. گیرنده A1,A3 آدنوزین اثر مهاری و گیرنده A2a,A2b آدنوزین اثر تحریکی بر فعال شدن سیکل AMP حلقوی و کاتکولامین ها دارد. کاهش گیرند ه A1 نشان دهنده افزیش فعالیت AMPحلقوی ولیپولیز می‌شود. همچنین با توجه به این که گیرنده های مواق و مخالف همزمان فعال نمی شوند، مهار گیرنده A1 می‌تواند نشانگر تحریک گیرنده A2 و در نهایت تبدیل شدن چربی سفید به قهوه‌ای در نتیجه افزایش ژن UCP-1 باشد. که این امر در بهبود چاقی موثر است. ما انتظار داشتیم که مصرف آدنوزین گیرنده A1 را کاهش دهد که نتایج تحقیق این کاهش را نشان داد.

یکی از محدودیت های این پژوهش عدم اندازه‌گیری تغییرات بیان ژن PGC-1α به عنوان فاکتورتنظیم کننده هسته ای و UCP-1 به عنوان محصول نهایی درگیر در روند قهوه‌ای شدن چربی سفید، بود.

با توجه به نتایج این پژوهش، تمرین ورزشی به عنوان آنتاگونیست غیر دارویی A1AR و آدنوزین به عنوان آنتاگونیست دارویی A1AR محرک های قوی لیپولیز بافت چربی هستند. در توجیه نتایج این پژوهش می توان بیان داشت که احتمالا تمرین و آدنوزین بطور همزمان اثر مضاعف بر افزایش بیان گیرنده A2A آدنوزین در بافت چربی احشایی دارد در نتیجه فعال شدن این گیرنده باعث مهار گیرنده A1 آدنوزین می‌شود..

منابع

1. Bartelt A & Heeren J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. Nature Reviews. Endocrinology 10 24–36.
2. Harms M, Seale P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. Nat Med;19:1252-63.
3. Dodd GT, Decherf S, Loh K, Simonds SE, Wiede F, Balland E, Merry TL, Munzberg H, Zhang ZY, Kahn BB et al. (2015). Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. Cell 160 88–104.
4. Ruan HB, Dietrich MO, Liu ZW, Zimmer MR, Li MD, Singh JP, Zhang K, Yin R, Wu J, Horvath TL et al. (2014). O-GlcNAc transferase enables AgRP neurons to suppress browning of white fat. Cell 159 306–317.
5. Daneshyar S, Kordi M, Gaeini A, Kadivar M, Afshari S.(2015). The effect of endurance training on gene expression of uncoupling protein 1(UCP-1) in white visceral adipose tissue of retroperitoneal depot of male Wistar rats. Razi Journal of Medical Sciences; Vol. 22, No.136.
6. Rachid TL, Penna-de-Carvalho A, Bringhenti I, Aguila MB, Mandarim-de- Lacerda CA & Souza-Mello V.(2015). Fenofibrate (PPARa agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice. Molecular and Cellular Endocrinology 402 86–94. (doi:10.1016/j.mce.2014.12.027).
7. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B & Nedergaard J.(2010).Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. Journal of Biological Chemistry 285 7153–7164.
8. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE & Kharitonenkov A.(2008). Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. Endocrinology 149 6018–6027.
9. Petruzzelli M, Schweiger M, Schreiber R, Campos-Olivas R, Tsoli M, Allen J, Swarbrick M, Rose-John S, Rincon M, Robertson G et al. (2014). A switch from white

to brown fat increases energy expenditure in cancerassociated cachexia. Cell Metabolism 20 433–447.

10. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R & Collins S.(2012). Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. Journal of Clinical Investigation 122 1022–1036
11. Gnad T, Scheibler S, von Kugelgen I, Scheele C, Kilic A, Glode A, Hoffmann LS, Reverte-Salisa L, Horn P, Mutlu S et al. (2014). Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. Nature 516 395–399.
12. Jimenez-Aranda A, Fernandez-Vazquez G, Campos D, Tassi M, Velasco-Perez L, Tan DX, Reiter RJ & Agil A.(2013). Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. Journal of Pineal Research 55 416–423.
13. Villanueva CJ, Vergnes L, Wang J, Drew BG, Hong C, Tu Y, Hu Y, Peng X, Xu F, Saez E et al. (2013). Adipose subtype-selective recruitment of TLE3 or Prdm16 by PPARgamma specifies lipid storage versus thermogenic gene programs. Cell Metabolism 17 423–435.
14. Hoffmann LS, Etzrodt J, Willkomm L, Sanyal A, Scheja L, Fischer AW, Stasch JP, Bloch W, Friebe A, Heeren J et al. (2015). Stimulation of soluble guanylyl cyclase protects against obesity by recruiting brown adipose tissue. Nature Communications 6 7235.
15. Hu F, Wang M, Xiao T, Yin B, He L, MengW, Dong M & Liu F.(2015). miR-30 promotes thermogenesis and the development of beige fat by targeting RIP140. Diabetes 64 2056–2068.
16. Koupenova M, Ravid K.(2014). Adenosine, Adenosine Receptors and Their Role in GlucoseHomeostasis and Lipid Metabolism. J Cell Physiol. Author manuscript; available in PMC 2014 September 04.
17. Fain JN, Pointer RH, Ward WF .(1972). Effects of adenosine nucleosides on adenylate cyclase, phosphodiesterase, cyclic adenosine monophosphate accumulation, and lipolysis in fat cells. J Biol Chem 247:6866–6872.
18. Ringholm S, Grunnet Knudsen J, Leick L, Lundgaard A, Munk Nielsen M, et al. (2013). PGC-1a Is Required for Exercise- and Exercise Training-Induced UCP1 Up-Regulation in Mouse White Adipose Tissue. PLoS ONE 8(5): e64123.
19. Xu X, Ying Z, Cai M, Xu Z, Li Y, Jiang SY, et al.(2011). Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol;300(5):1115-25.
20. Vannucci SJ, Klim CM, Martin LF, LaNoue KF. (1989). A1-adenosine receptor-mediated inhibition of adipocyte adenylate cyclase and lipolysis in Zucker rats. Am J Physiol 257: E871-E878.

21. Kaartinen JM, LaNoue KF, Ohisalo JJ .(1994).Quantitation of inhibitory G-proteins in fat cells of obese and normal-weight human subjects. Biochim Biophys Acta;1201:69–75.
22. Arvinder K, Dhalla, Jeffrey W Chisholm, Gerald M, Reaven, and Luiz Belardinelli.(2009). A1 Adenosine Receptor: Role in Diabetes and Obesity. Article in Handbook of experimental pharmacology · DOI: 10.1007/978-3-540-89615-9_9.
23. Rosen, E D & Spiegelman B M.(2014). What we talk about when we talk about fat. Cell 156, 20–44.
24. Nedergaard J, Cannon B.(2014). The browning of white adipose tissue: some burning issues. Cell Metab;20:396–407.
25. Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X, During MJ.(2011). White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. Cell Metab;14:324-38.
26. Pedersen BK, Febbraio MA.(2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol ;8:457–465.
27. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al.(2012). A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature;481(7382):463-8.
28. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, JedrychowskiMP, Ruas JL, Wrann CD, Lo JC et al. (2014). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. Cell 157 1279–1291.
29. Feldman BJ, Streeper RS, Farese RV Jr, Yamamoto KR.(2006). Myostatin modulates adipogenesis to generate adipocytes with favorable metabolic effects. Proc Natl Acad Sci U S A;103:15675–15680.
30. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, et al.(2014). b-Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic b-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. Cell Metab;19:96–108.

Metabolism and Exercise
A bioannual journal

Vol 7, Number 2, 2017-2018

University Of Guilan

The effect of endurance training and adenosine consumption on the a1ar gene expression in the visceral adipose tissue of obese male rats

Barjaste Yazdi A[1]*, Azarbayjani MA[2], Matin Homaee H[3], Peeri M[2], Torabi F[4], Ramezani Z[5]

Received: 23/12/2017 Accepted: 1/9/2018

Abstract

Aim: Although obesity is becoming epidemic all around the world, the effort to reduce its prevalence has not been effective. Thus, there is a need to find further paths to prevent obesity. The aim of this study was to determine the effect of endurance training and adenosine on the A1AR gene expression in the visceral adipose tissue of obese male rats

Method: Twenty wistar strain male rats were fed with high-fat food for twelve weeks and reached the average weight of 319+-30 grams. The rats were divided randomly into four groups after being conformed. The exercise training session included running on the treadmill with no slope for 12 week. Each week, five sessions were held for 15-31 minutes with the speed of 20-25 meters per minute. In order to measure the relative gene expression of A1AR, the PCR method was used. The data was analyzed using the statistical method of two-way analysis of variance.

Results: both variable of endurance training and adenosine consumption (independently) demonstrated a significant decrease in the A1AR gene expression in the visceral adipose tissue. (P=0.001). Also, the intraction of training and adenosine affects significant reduction of the A1AR expression.

Conclusion: Endurance training and adenosine are strong stimulants of adipose tissue lipolysis as A1AR antagonists and have the potential to be used as effective lipolysis agents in obesity

Keywords: Endurance Training, A1AR, Visceral White Adipose Tissue.

1. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran, 2. Professor, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, 3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, 4. Master's in Physical Education, Instructor, Department of Education, District 5, Mashhad, Khorassan-e-Razavi, Iran, 5. Zahra Ramezani, PhD in Sport Physiology, Instructor, Department of Education, District 1, Mashhad, Khorassan-e-Razavi, Iran

*Email: Barjaste.a7@gmail.com