



Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر رژیم غذایی پرچرب و تمرین هوازی بر بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 میوکارد موش‌های

صحرائی نر نوجوان

رقیه پوزش جدیدی^{۱*}؛ زهرا برادری^۲؛ جبرئیل پوزش جدیدی^۳؛ امیر داداش زاده^۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۰۱ تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۶/۰۱

چکیده

هدف: هدف از این تحقیق تعیین اثر یک دوره تمرین هوازی به همراه رژیم غذایی پرچرب در دوران نوجوانی بر آسیب‌های کبدی موش‌های صحرائی نر نوجوان بود.

روش‌شناسی: بدین منظور، ۴۰ سر موش نر نوجوان (۳۰ روزه) به طور تصادفی به چهار گروه: کنترل، تمرین هوازی، رژیم پرچرب و رژیم پرچرب + تمرین هوازی تقسیم شدند. گروه تغذیه پرچرب به مدت ۳۰ روز تحت رژیم غذایی پرچرب (HF: kcal/g 817/5) قرار گرفتند. از روز شصتام زندگی موش‌ها رژیم غذایی با چربی معمولی (NF: kcal/g 801/3) اعمال شد. برنامه تمرین هوازی به مدت ۴ هفته سه جلسه در هفته (۱۲ جلسه و از روز هفتادم تا نود و هشتم زندگی) انجام شد. داده‌ها با استفاده از روش تحلیل واریانس یک‌سویه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد مصرف رژیم پرچرب موجب افزایش معناداری بیان ژن Bax میوکارد شد؛ با این حال، تمرین هوازی با کاهش معنادار بیان ژن Bax میوکارد همراه بود. همچنین، رژیم پرچرب و تمرین هوازی تأثیر معنی‌داری بر بیان ژن BCL2 نداشتند.

نتیجه‌گیری: نتیجه‌گیری شد که مصرف رژیم پرچرب حتی در سنین نوجوانی می‌تواند عضله قلب را در معرض بروز آپوپتوز قرار دهد و احتمالاً تمرین بدنی در خنثی کردن این آثار سوء ناشی از رژیم پرچرب کمک‌کننده می‌باشد.

واژگان کلیدی: آپوپتوز، رژیم غذایی پرچرب، تمرین هوازی، موش‌های صحرائی نوجوان، Bax، Bcl-2

۱. استادیار، گروه تربیت‌بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ۲. گروه تربیت‌بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ۳. دانشگاه آزاد تبریز. ۴. دانشگاه آزاد اسلامی تبریز

* نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: poozesh2016@gmail.com



مقدمه

آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده یک فرآیند زیستی فعال و برگشت‌پذیر است که در تنظیم تعادل بین زایش و مرگ سلولی در بافت‌های مختلف به‌ویژه بافت‌های سوماتیک مانند مغز، عضله اسکلتی و میوکارد نقش اساسی دارد. این روند با فشردگی و تکه‌تکه کردن کروماتین‌ها و چگال نمودن سیتوپلاسم سلولی کار خود را آغاز نموده و با مچاله شدن هسته و غشاهای سلولی و تولید واکنش‌های محتوی ذرات آپوپتوتیکی خاتمه می‌یابد (۸).

باین‌حال، نتایج مطالعات موجود حاکی از آن است که میزان آپوپتوز اندک میوکارد (در حدود ۰۰۱/۰ الی ۰۰۲/۰ درصد) ممکن است در اثر عوامل درونی یا بیرونی مانند پرتوافکنی، ایسکمی /خون‌رسانی مجدد، داروهای مختلف، سالخوردگی و فشارهای جسمانی (مکانیکی-متابولیکی) تشدید پیدا کرده و از این طریق مقدمات بروز انواع بیماری‌های قلبی - عروقی را فراهم نماید (۱۶). این فرآیند فیزیولوژیکی از طریق دو مسیر داخل و خارج سلولی رخ می‌دهد. مسیر خارجی با اتصال لیگندهای مهم مانند $TNF\alpha$ و Fas^1 به گیرنده‌های غشایی

الفاکننده‌ی مرگ راه‌اندازی می‌شود (۲۰). درحالی‌که مسیر داخلی به‌عنوان مهم‌ترین مسیر ایجاد آپوپتوز، با تغییراتی در نفوذپذیری میتوکندری و رهائش عوامل آپوپتوزی همراه است. به‌رحال، رخداد‌های مولکولی آپوپتوز اساساً به‌واسطه تعادل بین پروتئین‌های ویژه‌ی تنظیمی پیش و ضدآپوپتوزی مشخص می‌شود. دراین‌بین پروتئین‌های $Bcl-2^2$ و Bax^3 به‌عنوان پروتئین‌های اصلی در شکل‌گیری آپوپتوز و پیام‌های آپوپتوز میتوکندریایی درگیر می‌شوند. تحقیقات نشان داده‌اند که پروتئین Bax با کاهش پایداری غشای بیرونی میتوکندری می‌تواند منجر به رهائش عوامل آپوپتوزی مانند سیتوکروم c از فضای بین غشایی شود. این در حالی است که پروتئین $Bcl-2$ با فعالیت پیش‌آپوپتوزی پروتئین Bax مخالفت کرده و موجب حفظ یکپارچگی غشای میتوکندری می‌شود. دراین‌بین، فصل مشترک همه‌ی مسیرهای آپوپتوزی، درنهایت فعال‌سازی کاسپاز ۳ و تجزیه‌ی پروتئین‌های حیاتی سلول است (۲۸). باین‌حال، پژوهشگران همواره به دنبال اتخاذ راهکارهای مناسب برای حمایت از میوکارد در مقابل

2. B-cell lymphoma2
3. Bcl2-associated X protein

1. Fas (APO-1/CD95) is a member of the tumor necrosis factor-R (TNF-R) family

موش‌های صحرایی چاق با کاهش همراه است (۱۹).

در این راستا، نقش فعالیت بدنی منظم در حفظ و توسعه سلامتی به خوبی اثبات شده است (۳،۷). تمرینات استقامتی به‌عنوان محرکی قوی برای سازگارهای قلبی-عروقی و در نتیجه افزایش میزان فعالیت بدنی و میزان سلامت افراد مورد توجه قرار گرفته‌اند (۷). در حالت طبیعی، بین عوامل مهار و محرک آپوپتوز تعادل برقرار است، اما همواره در موقعیت‌ها فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی این تعادل برهم می‌خورد، که یکی از این موقعیت‌ها فعالیت‌های بدنی می‌باشد. احتمال می‌رود فعالیت ورزشی، با تاثیر بر مهم‌ترین عوامل مؤثر بر فرایند آپوپتوز بتواند باعث جلوگیری از مرگ سلولی گردد (۲۵). در این راستا لی^۲ و همکاران (۲۰۱۳) در پژوهشی با عنوان تأثیر تمرین ورزشی (۱۲ هفته تمرین هوازی؛ ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه) بر آپوپتوز میوکارد موش‌های صحرایی چاق، گزارش کردند که میزان پروتئین‌های Bax و نسبت Bax به Bcl-2 و نیز فعالیت کاسپاز-۹ و ۳ در موش‌های چاق تمرین‌کرده به‌طور

آپوپتوز و آسیب‌های احتمالی مرتبط با آن هستند. چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب مهم‌ترین دلیل مرگ و بیماری‌هایی مثل دیابت نوع ۲، بیماری کرونری، پرفشار خونی، افزایش چربی خون و مقاومت انسولینی به شمار می‌رود (۳۴، ۳۸). عوامل مختلفی مانند ژنتیک، اختلال تنظیم اکسیداسیون چربی اضافه رژیم غذایی، افزایش حجم غذا، کاهش تعداد وعده‌های غذایی و فعالیت بدنی کم در بروز چاقی نقش دارند (۲). سبک غذایی نامناسب به‌عنوان عامل اصلی در افزایش وزن شناخته می‌شود. مطالعات انسانی نشان داده‌اند که رژیم غذایی پرچرب (دارای بیش از ۳۰ درصد چربی) باعث القای چاقی می‌شود (۱۰). همچنین، شواهد نشان می‌دهند چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب با کاردیومیوپاتی و آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها همراه است (۱۲، ۳۷). از سویی، گزارش شده است هیپرلیپیدمی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از میتوکندری نقش مهمی در فعال کردن آپوپتوز و اختلال عملکرد کاردیومیوسیت‌ها دارد (۲۷). لی^۱ و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند بیان پروتئین‌های Bad، Bax و نسبت Bax/Bcl2 در بافت میوکارد

2. Lee



1. Lee

قطعه‌قطعه شدن DN در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی ۲۴ ماهه می‌شود (۳۲). بنابراین، با توجه به تناقض ادبیات تحقیق و با توجه به نقش حساس و کلیدی بافت قلبی در سلامتی و عملکرد، این موضوع یکی از نگرانی‌ها و چالش‌های جدی است که می‌تواند ذهن پژوهشگران و حتی اغلب افراد جامعه را به خود جلب کند. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین هوازی و رژیم غذایی پرچرب بر برخی پروتئین‌های درگیر در مسیرهای پیام‌رسانی آپوپتوز میوکارد مانند Bax و Bcl-2 بود.

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود و دارای شناسه اخلاق IR.TABRIZU.REC.1399.054 از کمیته اخلاق دانشگاه تبریز است. ۴۸ سر موش صحرایی نر نوجوان با سن تقریبی ۲۵ روز تهیه و گروه کنترل پایه یک‌ماهه به تعداد ۸ سر در ابتدای دوره پژوهش برای کنترل متغیرهای پایه و به‌عنوان گروه مرجع در روش آزمایشگاهی موردنظر جراحی و قلب آن‌ها استخراج شد. مابقی موش‌های صحرایی به تعداد ۲۰ سر به مدت یک ماه

معنی‌داری کمتر از موش‌های چاق تمرین نکرده بود (۱۹). جعفری و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کرده‌اند که سه ماه تمرین هوازی تأثیر معنی‌داری بر بیان ژن کاسپاز-۳ میوکارد به‌عنوان پروتئین نهایی و اجرایی آپوپتوز موش‌های جوان نداشت (۱۴). کواک^۱ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی تأثیر معنی‌داری بر بیان پروتئین کاسپاز-۳ و قطعه‌قطعه شدن DNA در میوکارد موش‌های صحرایی جوان (سه‌ماهه) نداشت (۱۸). مک میلان^۲ و همکاران (۲۰۱۲) نیز گزارش دادند که شش هفته تمرین استقامتی تأثیر معنی‌داری بر فعالیت پروتئازی آنزیم کاسپاز-۳ و قطعه‌قطعه شدن DNA در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی جوان (سه‌ماهه) و سالم نداشت (۲۶). با این حال، برخلاف نتایج مطالعه حاضر، سانگ^۳ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی با شدت نسبی ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه موجب کاهش بیان عوامل پیش‌آپوپتوزی Bax و نسبت بیان پروتئین Bax به Bcl-2 و نیز افزایش معنادار پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 و همچنین کاهش و

3. Song

1. Kwak
2. McMillan

۱۶ روی نوارگردان جوندگان انجام شد (۱۳). همچنین، این نکته بایستی اشاره گردد که برای شبیه‌سازی میزان استرس دستگاه نوارگردان، موش‌های گروه کنترل نیز در هر جلسه تمرین، حداقل حدود ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه خاموش نوارگردان قرار داده می‌شدند.

گروه رژیم غذایی پرچرب به‌صورت ۱ ماه مطابق با تحقیق Srinivasan و همکاران (۲۰۰۵) از غذای پرچرب که ترکیبی از پودر غذای استاندارد رت (۳۶۵ گرم/کیلوگرم)، چربی خوک که در این پژوهش با چربی گوسفندی جایگزین شد (۳۱۰ گرم/کیلوگرم)، casein (۲۵۰ گرم/کیلوگرم)، کلسترول (۱۰ گرم/کیلوگرم)، مخلوط ویتامین‌ها و مواد معدنی (۶۰ گرم/کیلوگرم)، DL متیونین (۳ گرم/کیلوگرم)، پودر مخمر (۱ گرم/کیلوگرم)، کلرسدیم (۱ گرم/کیلوگرم) که به‌صورت پلت استفاده کردند (۳۳). ضمناً تمامی حیوانات در طول پژوهش دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت. پس از اثبات طبیعی بودن داده‌ها توسط

غذای پرچرب با انرژی ۵/۸۱۷ کیلوکالری در هر گرم مصرف کردند و ۲۰ سر باقیمانده نیز در این مدت یک ماه از غذای عادی با انرژی ۳/۸۰۱ کیلوکالری در هر گرم استفاده نمودند و پس از نگهداری در شرایط جدید و آشنایی با تمرین روی نوارگردان و در پایان دوره آشناسازی، موش‌ها پس از مطابقت وزنی به‌طور تصادفی در چهار گروه به شرح زیر جایگزین شدند: (۱) کنترل (رژیم معمولی)، (۲) گروه رژیم غذایی پرچرب، (۳) گروه تمرین هوازی و (۴) گروه تمرین هوازی+ رژیم غذایی پرچرب تقسیم شدند.

در روز شصتم زندگی ۵ جلسه دوره آشناسازی با فعالیت روی نوارگردان با شدت پایین (جلسه اول با سرعت ۱۶ سانتی‌متر بر ثانیه و جلسه پنجم با سرعت ۲۰ سانتی‌متر بر ثانیه، از روز شصتم تا شصت و نهم زندگی) آغاز شد و از روز هفتم زندگی برنامه تمرین هوازی به مدت ۴ هفته سه بار در هفته (۱۲ جلسه و از روز هفتم تا نود و هشتم زندگی) شامل: دو دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۶ cm/s و در ادامه ۴۰ دقیقه تمرین با شدت متوسط (۵۵ تا ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی: به‌طور میانگین ۵۰ cm/s) و در پایان دو دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۶ cm/s

آزمون شاپیرو ویلک از تحلیل واریانس عاملی ۲×۲ (دارای عامل‌های وضعیت ورزش (تمرین در برابر کنترل) و وضعیت رژیم غذایی (رژیم پرچرب در برابر رژیم معمولی) استفاده شد. سپس ترتیبی داده شد تا با مشاهده تاثیر معنادار یکی از عامل‌ها و یا تاثیر تعاملی آن‌ها در تحلیل واریانس عاملی (۲×۲)، مقایسه بین گروهی داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس تک راهه انجام شود.

یافته‌ها

نتایج تحلیل واریانس عاملی (۲×۲) در مورد تاثیر هر یک از عامل‌های وضعیت تمرین و رژیم غذایی یا اثر تعاملی آن‌ها بر مقدار بیان

پروتئین Bax گروه‌ها حاکی از تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها می‌باشد و همچنین در جدول ۲ نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه در مورد مقایسه بین گروهی مقدار بیان پروتئین Bax موش‌ها مشاهده می‌شود که نتایج این جدول حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) در بیان پروتئین Bax بین گروه‌ها می‌باشد که بیشترین بیان در گروه رژیم پرچرب و کمترین بیان در گروه رژیم معمولی مشاهده شد. براین اساس می‌توان نتیجه گرفت یک ماه مصرف رژیم غذایی پرچرب و چهار هفته تمرین هوازی بر بیان ژن Bax عضله قلبی موش‌های صحرایی نر تأثیر دارد.

جدول ۱. نتایج تحلیل واریانس عاملی (۲×۲) در مورد تاثیر هر یک از عامل‌های وضعیت تمرین و رژیم غذایی یا اثر تعاملی آن‌ها بر مقدار بیان پروتئین Bax گروه‌ها

اثر مورد مقایسه	F	درجه آزادی	Sig	اندازه اثر	توان آزمون
رژیم غذایی	۱۷/۹۸	۱	* ۰/۰۰۱	۰/۴۷	۰/۹۸
وضعیت تمرین	۳۰/۷۷	۱	* ۰/۰۰۱	۰/۶۰	۰/۹۹۹
تعامل رژیم غذایی×وضعیت تمرین	۲۵/۱۱	۱	* ۰/۰۰۱	۰/۵۵	۰/۹۹

* تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$). **: اندازه اثر (بالای ۰/۳) و توان آزمون (بالای ۰/۷) به دست آمده حاکی از کفایت تعداد نمونه برای بررسی اثر مداخلات بر بیان پروتئین Bax می‌باشد.

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه در مورد مقایسه بین گروهی مقدار بیان پروتئین Bax موش‌ها

نتایج تحلیل واریانس		نتایج آزمون تعقیبی توکی	
F	Sig	مقایسه در بین گروه‌های	اختلاف متوسط
		کنترل با تمرین	$\pm 3740/21$ -22564/11
		کنترل با رژیم پرچرب	$\pm 3740/21$ -27924/11
24/62	0/001	کنترل با تمرین+ رژیم پرچرب	$\pm 3740/21$ -5634/07
*	0/001	تمرین با رژیم پرچرب	$\pm 3740/21$ -25866/95
		تمرین با تمرین+ رژیم پرچرب	$\pm 3740/21$ -1418/91
		رژیم پرچرب با تمرین+ رژیم پرچرب	$\pm 3740/21$ 24468/03

پرچرب

* تفاوت معنی‌دار ($P < 0/05$).**جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه در مورد مقایسه بین گروهی مقدار بیان پروتئین Bcl-2 موش‌ها**

نتایج تحلیل واریانس	
F	Sig
0/94	0/43*

* تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P > 0/05$).**بحث و نتیجه‌گیری**

از این افزایش کاملاً مؤثر بود. در عوض رژیم پرچرب سبب بروز روند کاهش (اما مختصر و غیر معنی‌دار) در بیان ژن BCL2 (از خانواده پروتئین‌های ضدآپوپتوزی) شد، اگرچه که

مهم‌ترین یافته‌های این تحقیق نشان داد که در گروه‌های مصرف رژیم پرچرب مقدار بیان ژن Bax افزایش یافت و تمرین در جلوگیری

و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کرده‌اند که سه ماه تمرین هوازی تأثیر معنی‌داری بر بیان ژن کاسپاز-۳ می‌کارد به‌عنوان پروتئین نهایی و اجرایی آپوپتوز موش‌های جوان نداشت (۱۴). کواک^۲ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی تأثیر معنی‌داری بر بیان پروتئین کاسپاز-۳ و قطعه‌قطعه شدن DNA در میوکارد موش‌های صحرایی جوان (سه‌ماهه) نداشت (۱۷). با این حال، برخلاف نتایج مطالعه حاضر، سانگ^۳ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی با شدت نسبی ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه موجب کاهش بیان عوامل پیش‌آپوپتوزی Bax و نسبت بیان پروتئین Bax به Bcl-2 و نیز افزایش معنادار پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 و همچنین کاهش و قطعه‌قطعه شدن DNA در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی ۲۴ ماهه می‌شود (۳۲). این مشاهدات بر کاهش احتمال بروز آپوپتوز متعاقب تمرین هوازی دلالت داشتند که احتمالاً با کاهش ره‌ایش عوامل آپوپتوتیک مانند پروتئین c و Apaf-1^۴ همراه شده و موجب کاهش معنادار بیان کاسپاز-۳ می‌شوند. این محققان اشاره داشتند که

مقدار تاثیر گذاری تمرین و رژیم پرچرب معنادار نبود. همچنین مصرف رژیم پرچرب سبب افزایش نسبت بیان ژن Bax به بیان ژن Bcl2 (به‌عنوان شاخص برآیند کلی منعکس‌کننده احتمال بروز آپوپتوز) شد و در عین حال، تمرین به خوبی قادر بود تا از این افزایش جلوگیری کند. بدین ترتیب نتیجه‌گیری شد که مصرف رژیم پرچرب حتی در سنین نوجوانی هم می‌تواند عضله قلب را در معرض بروز آپوپتوز قرار دهد و در عوض تمرین بدنی به خوبی در خنثی کردن این آثار سوء ناشی از رژیم پرچرب کمک‌کننده می‌باشد. در این راستا، همسو با نتایج این تحقیق کاهش بیان ژن Bax و نسبت بیان ژن Bax به Bcl2 متعاقب تمرینات ورزشی در برخی از مطالعات قبلی نیز اشاره شده است. به‌طوری‌که سانتانا^۱ و همکاران (۲۰۱۴) هم‌راستا با مطالعه حاضر گزارش کردند ۱۳ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنادار mRNA پروتئین Bad و Bax می‌کارد شد (۳۰). همچنین، نتایج مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۳) اشاره به کاهش بیان پروتئین‌های Bad، Bax و نسبت Bax/Bcl2 می‌کارد موش‌های صحرایی چاق داشت (۱۹). جعفری

3. Song

4. Apoptotic protease activating factor-1

1. Santana

2. Kwak

افزایش معنادار بیان ژن Bcl-2 در پژوهش‌های مذکور در موش‌های صحرایی مسن مشاهده شد. به نظر می‌رسد که افزایش سن یکی از مهم‌ترین عوامل بروز و تشدید آپوپتوز و کاهش بیان پروتئین Bcl-2 در بافت میوکارد باشد به طوری که با پیشرفت سن میزان مرگ سلول‌های قلبی افزایش می‌یابد (۴، ۱۱). سن تقریبی موش‌های مورد استفاده در این مطالعه در شروع دوره در حدود ۳ ماه و در پایان دوره پژوهش ۶ ماه بود که در مقایسه با نمونه‌های حیوانی پیر و سالخورده (اغلب بالای ۱۸ ماه سن)، به عنوان موش صحرایی جوان و بالغ محسوب می‌شوند. در این راستا، لی^۴ و همکاران (۲۰۰۵) و نیز تسوجیتا^۵ و همکاران (۲۰۰۶) عنوان داشتند علت افزایش سلول‌های آپوپتوتیک در موش‌های مسن کاهش دفاع ضد اکسایشی است که گاهی اوقات دلیل آن تغییر در زیر واحدهای پروتئینی وابسته به NADPH oxidase سلول‌های قلبی می‌باشد (۲۳، ۲۱). باین حال، کواک^۶ (۲۰۱۳) در مقاله مروری خود در رابطه با تأثیرات پیری روی آپوپتوز قلب عنوان داشت که هنوز ابهامات زیادی در

تمرین ورزشی برای مهار آپوپتوز اغلب از مسیر پیام‌رسانی SIRT/PGC-1 α به جای مسیر IGF1R/PI3K/Akt استفاده می‌کند. باین حال، با توجه به محدودیت‌های تحقیق حاضر امکان بررسی تغییرات پروتئین‌های SIRT و رابطه آن‌ها با پروتئین‌های مسیر آپوپتوزی وجود نداشت. از طرفی، نتایج برخی از مطالعات قبلی با مطالعه حاضر در تناقض بوده و اشاره به تسریع فرآیند آپوپتوز و افزایش قابل ملاحظه بیان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی میوکارد متعاقب تمرینات ورزشی دارد (۲۲، ۲۴). در این راستا، لی و همکاران^۱ (۲۰۰۹) نشان دادند که ۶ ماه تمرین استقامتی به دلیل افزایش فشار اکسایشی موجب کاهش بیان ژن Bcl2 و افزایش بیان ژن Bax در میوکارد موش‌های صحرایی می‌شود (۲۲). همچنین، برخلاف نتایج پژوهش حاضر که اشاره به عدم تأثیر معنادار تمرین هوازی بر بیان ژن Bcl-2 داشت، نتایج تحقیق کواک^۲ و همکاران (۲۰۰۶) و کو^۳ و همکاران (۲۰۱۳) حاکی از افزایش معنادار بیان ژن Bcl-2 متعاقب تمرین ورزشی بود (۱۷، ۱۵). البته، این

4. Li

5. Tsujita

6. Kwak

1. Li et al

2. Kwak

3. Ko



دادند که سطوح AIF در چاقی بدون تغییر باقی ماند. بنابراین به دلیل وجود شواهد متناقض برای اثبات مکانیسم‌های دقیق مابین چاقی و پیام‌رسانی آپوپتوز نیاز به تحقیقات بیشتر باقی است (۹). در مورد ورزش و آپوپتوز میتوکندریایی ناشی از چاقی نیز لازم به ذکر است که اگرچه این مسئله هنوز مبهم است، ولی خیلی از مطالعات بر مبنای افزایش پروتئین‌های پیش آپوپتوزی و کاهش پروتئین‌های ضدآپوپتوزی در بستر چاقی ناشی از رژیم پرچرب گزارش کرده‌اند که در اثر چاقی پیام‌رسانی آپوپتوزی القاء می‌شود (۳۶). ولی تنها یک تحقیق با بررسی رابطه بین تمرین ورزشی و آپوپتوز ناشی از چاقی نشان داده است که پیام‌رسانی آپوپتوزی ناشی از چاقی در عضله اسکلتی توسط تمرین ورزشی تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد (۲۸). بنابراین نقش مفید و مخرب تمرین ورزشی بر پیام‌رسانی آپوپتوزی در عضلات افراد چاق هنوز باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. مهم‌ترین محدودیت‌های این تحقیق عدم اندازه‌گیری کاسپاز ۳، ۸، ۹ و پروتئین Bid و عدم اندازه‌گیری مستقیم بروز مرگ سلولی کاردیومیوسیت‌ها بود. پیشنهاد می‌شود محدودیت‌های این مطالعه از جمله کاسپاز ۳، ۸، ۹ و پروتئین Bid در تحقیقات آینده بررسی شوند.

مورد تغییرات وابسته به سن در بیان پروتئین‌های Bax و Bcl2 وجود دارد (۱۶). در هر حال، بروز مرگ سلولی از طریق هر دو مسیر آپوپتوز درونی و بیرونی در کاردیومیوسیت‌ها تأیید شده است (۳۵). در کاردیومیوسیت‌ها چندین عضو خانواده BCL-2 بیان می‌شود که چندین نوع از انواع پیش آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی آن‌ها در بیماری‌های قلبی تحت تاثیر قرار می‌گیرند (۶).

به علاوه، سایر تحقیقات نیز در موش‌های تحت رژیم پرچرب، سطوح بالاتر سیتوکروم C و افزایش کاسپاز ۳ را نسبت به موش‌های تحت رژیم معمولی مشاهده کرده‌اند (۳۱، ۳۹) و نسبت Bax/Bcl-2 و مقدار هسته‌های آپوپتوزی^۱ در چاقی ناشی از رژیم پرچرب بالاتر بود (۱). به علاوه، نسبت DNA میتوکندریایی به DNA هسته‌ای در عضله در موش تحت رژیم پرچرب به مدت ۱۶ هفته کاهش یافت (۵)؛ ولی مطالعات متناقضی وجود دارد که نشان داده‌اند مولکول‌های پیام‌رسانی آپوپتوز میتوکندریایی شامل Bax، Bcl-2، سیتوکروم C، کاسپاز ۹، کاسپاز ۳ و عوامل قطعه‌قطعه شدن DNA در موش مدل چاقی بدون تغییر باقی مانده است (۲۸، ۲۹). به علاوه، پترسون و همکاران (۲۰۰۸) نشان

نتیجه‌گیری

نتیجه‌گیری شد که مصرف رژیم پرچرب حتی در سنین نوجوانی هم می‌تواند عضله قلب را در معرض بروز آپوپتوز قرار دهد و در عوض تمرین بدنی به خوبی در خنثی کردن این آثار سوء ناشی از رژیم پرچرب کمک‌کننده می‌باشد. بالاین‌حال، هنوز به دلیل کمبود

شواهد و محدودیت‌های مذکور در این تحقیق همچنان نیاز به بررسی‌های بیشتر باقی است.

تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌های شرکت‌کننده و کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

1. Abrigo J, Rivera JC, Aravena J, Cabrera D, Simon F, Ezquer F, et al. (2016). High fat diet-induced skeletal muscle wasting is decreased by mesenchymal stem cells administration: Implications on oxidative stress, ubiquitin proteasome pathway activation, and myonuclear apoptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*.2016.
2. Akter S, Akhter H, Chaudhury HS, Rahman MH, Gorski A, Hasan MN, et al. (2022). Dietary carbohydrates: Pathogenesis and potential therapeutic targets to obesity-associated metabolic syndrome. *BioFactors*.48(5):1036-59.
3. Alexandre-Santos B, Machado MV, Menezes AC, Velasco LL, Sepúlveda-Fragoso V, Vieira AB, et al. (2019). Exercise-induced cardiac opioid system activation attenuates apoptosis pathway in obese rats. *Life sciences*.
4. Boengler K. (2009). Schulz r, heusch g. Loss of cardioprotection with ageing *Cardiovasc Res*.83:247-61.
5. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chanseume E, Chauvin M-A, Morio B, et al. (2008). Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *The Journal of clinical investigation*.118(2):789-800.
6. Condorelli G, Morisco C, Stassi G, Notte A, Farina F, Sgaramella G, et al. (1999). Increased cardiomyocyte apoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular

adaptations to chronic pressure overload in the rat. *Circulation*.99(23):3071-8.

7. Fagard R. (2006). Exercise is good for your blood pressure: Effects of endurance training and resistance training. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*.33(9):853-6.

8. Favalaro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. (2012). Role of apoptosis in disease. *Aging (Albany NY)*.4(5):330.

9. Heo J-W, Yoo S-Z, No M-H, Park D-H, Kang J-H, Kim T-W, et al. (2018). Exercise training attenuates obesity-induced skeletal muscle remodeling and mitochondria-mediated apoptosis in the skeletal muscle. *International journal of environmental research and public health*.15(10):2301.

10. Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. (2000). Dietary fat intake and regulation of energy balance: Implications for obesity. *The Journal of nutrition*.130(2):284S-8S.

11. Hofer T, Servais S, Seo AY, Marzetti E, Hiona A, Upadhyay SJ, et al. (2009). Bioenergetics and permeability transition pore opening in heart subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria: Effects of aging and lifelong calorie restriction. *Mechanisms of ageing and development*.130(5):297-307.

12. Hsu H-C, Chen C-Y, Lee B-C, Chen M-F. (2016). High-fat diet induces cardiomyocyte apoptosis via the inhibition of autophagy. *European journal of nutrition*.55(7):2245-54.

13. Ibáñez CA, Erthal RP, Ogo FM, Peres MN, Vieira HR, Conejo C, et al. (2017). A high fat diet during adolescence in male rats negatively programs reproductive and metabolic function which is partially ameliorated by exercise. *Frontiers in physiology*.8:807.

14. Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. (2015). Effect of exercise training on bcl-2 and bax gene expression in the rat heart. *Gene, Cell and Tissue*.2(4).

15. Ko I-G, Kim S-E, Kim C-J, Jee Y-S. (2013). Treadmill exercise alleviates aging-induced apoptosis in rat cardiac myocytes. *International Journal of Gerontology*.7(3):152-7.

16. Kwak H-B. (2013). Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *Journal of exercise rehabilitation*.9(2):212.

17. Kwak H-B, Song W, Lawler JM. (2006). Exercise training attenuates age-induced elevation in bax/bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *The FASEB Journal*.20(6):791-3.

18. Kwak HB, Song W, Lawler JM. (2006). Exercise training attenuates age-induced elevation in bax/bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *The FASEB Journal*.20(6):791-3.
19. Lee S-D, Shyu W-C, Cheng I-S, Kuo C-H, Chan Y-S, Lin Y-M, et al. (2013). Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.23(6):566-73.
20. Leeuwenberg C, Phaneuf S. (2001). Apoptosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc*.33:393-6.
21. Li SY, Du M, Dolence EK, Fang CX, Mayer GE, Ceylan-Isik AF, et al. (2005). Aging induces cardiac diastolic dysfunction, oxidative stress, accumulation of advanced glycation endproducts and protein modification. *Aging cell*.4(2):57-64.
22. LI X, LU J, WU W. (2009). Effect of long-term endurance exercise on cardiac apoptosis. *Journal of Mianyang Normal University*.11:031.
23. Liao Z-Q, Jiang Y-N, Su Z-L, Bi H-L, Li J-T, Li C-L, et al. (2022). Rutaecarpine inhibits doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis by activating akt signaling pathway. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*.8:1900.
24. Liu W, He W, Li H. (2013). Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases bcl-2/bax ratio in rat skeletal muscle. *Oxidative medicine and cellular longevity*.2013.
25. Liu W, Wang Z, Xia Y, Kuang H, Liu S, Li L, et al. (2019). The balance of apoptosis and autophagy via regulation of the ampk signal pathway in aging rat striatum during regular aerobic exercise. *Experimental gerontology*.124:110647.
26. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadrilatero J. (2012). Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *Journal of Applied Physiology*.
27. Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, et al. (2012). P53 promotes cardiac dysfunction in diabetic mellitus caused by excessive mitochondrial respiration-mediated reactive oxygen species generation and lipid accumulation. *Circulation: heart failure*.5(1):106-15.
28. Peterson JM, Bryner RW, Alway SE. (2008). Satellite cell proliferation is reduced in muscles of obese zucker rats but restored with

loading. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.295(2):C521-C8.

29. Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. (2008). Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *Journal of applied physiology*.105(6):1934-43.

30. Santana ET, Serra AJ, Silva Junior JA, Bocalini DS, Barauna VG, Krieger JE, et al. (2014). Aerobic exercise training induces an anti-apoptotic milieu in myocardial tissue. *Motriz: Revista de Educação Física*.20(2):233-8.

31. Sishi B, Loos B, Ellis B, Smith W, du Toit EF, Engelbrecht AM. (2011). Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Experimental Physiology*.96(2):179-93.

32. Song W, Kwak H-B, Lawler JM. (2006). Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxidants & redox signaling*.8(3-4):517-28.

33. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul C, Ramarao P. (2005). Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological research*.52(4):313-20.

34. Wang Z, Li L, Zhao H, Peng S, Zuo Z. (2015). Chronic high fat diet induces cardiac hypertrophy and fibrosis in mice. *Metabolism*.64(8):917-25.

35. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. (2010). Cell death in the pathogenesis of heart disease: Mechanisms and significance. *Annual review of physiology*.72:19-44.

36. Wu NN, Bi Y, Ajojoba A, You F, Sowers J, Wang Q, et al. (2022). Parkin insufficiency accentuates high-fat diet-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through vdac1-mediated mitochondrial Ca²⁺ overload. *JACC: Basic to Translational Science*.7(8):779-96.

37. Xu Z, Qin Y, Lv B, Tian Z, Zhang B. (2022). Intermittent fasting improves high-fat diet-induced obesity cardiomyopathy via alleviating lipid deposition and apoptosis and decreasing m6a methylation in the heart. *Nutrients*.14(2):251.

38. Yang Q, Lang X, Li W, Liang Y. (2022). The effects of low-fat, high-carbohydrate diets vs. Low-carbohydrate, high-fat diets on weight,

blood pressure, serum lipids and blood glucose: A systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*.76(1):16-27.

39. Yuzefovych LV, Musiyenko SI, Wilson GL, Rachek LI. (2013). Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice. *PloS one*.8(1):e54059.



Metabolism and Exercise
A bioannual journal

Vol 13, Number 1, 2023



Effects of aerobic training and High Fat Diet on the Gene Expression of Bax and Bcl-2 in the myocardium of adolescent male rats

Pouzesh Jadidi R^{1*}, Baradari F², Pouzesh Jadidi J³, Dadashzadeh A⁴

Received: 27/02/2023

Accepted: 21/03/2023

Published: 23/08/2023

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine the Effects of aerobic training and High Fat Diet on the Gene Expression of Bax and Bcl-2 in the myocardium of adolescent male rats.

Methods: forty young male rats (30 days old) randomized in control (normal diet), training, high fat diet (HFD) and high fat diet+training (HFDT) groups. HFD rats followed high fat regimen (5.817 kcal/g) for 30 days and the normal fat diet (3.801 kcal/g) was continued following to the 60th day of birth. Aerobic training was conducted for four weeks included on three training sessions from the 70th to 98th days of life.

Results: Our findings showed that of high-fat diet caused a significant increase in myocardial Bax gene expression; However, aerobic training was associated with a significant decrease in myocardial Bax gene expression. Also, high-fat diet and aerobic training had no significant effect on BCL2 gene expression.

Conclusion: It was concluded that consumption of high fat diet may also induce cardiac apoptosis even in adolescence and in addition to good physical activity in neutralizing these adverse effects of high fat diet is helpful.

Key words: Apoptosis, Aerobic training, Adolescent male rats, Bax, Bcl-2, HFD

1. Assistant Prof., Department of Exercise Physiology, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

2. Department of Exercise Physiology, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. 3. Tabriz

University. 4. Azad Tabriz University

*Email: pouzesh2016@gmail.com

