

Alterations of Hypothalamic Pro-opiomelanocortin Gene Expression and Appetite in Response, to One-month Regular Moderate Exercise

Nazli Khajehnasiri¹, Homayoun Khazali^{2*},
Farzam Sheikhzadeh Hesari³

1. Ph.D. Student in animal physiology, Department of Biological Sciences and technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
 2. Associate professor in animal physiology, Department of Biological Sciences and technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
 3. Associate professor in animal physiology, Department of Animal Sciences, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
- (Received: May 6, 2017 - Accepted: Nov. 17, 2018)

Abstract

Location of two sets of neurons; pro-opiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) in the arcuate nucleus of the hypothalamus, represents a core role of the hypothalamus in the regulation of energy balance. One of the important factors in energy balance is exercise. Until now, the effects of exercise on hypothalamic POMC and NPY genes expression, weight and appetite control are not clear. Therefore, in the present study, the influence of one-month regular moderate exercise in serum level of corticosterone, as one of the factors affecting appetite, and gene expression of hypothalamic POMC and NPY were discussed. Fourteen adult male Wistar rats were randomly divided into control and one-month regular moderate exercise (RME) groups. After, one-month exercise (22m/min), the arcuate nucleus was isolated from brain and stored in -80 refrigerators for gene expression assay by real-time PCR method. In addition, serum samples were taken to assess corticosterone level by ELISA method. Data were analyzed by Independent t-test in SPSS-16. Pro-opiomelanocortin mRNA level was lower in the group which received exercise less than the control animal ($P < 0.05$), but there is no significant difference in NPY mRNA level between two experimental groups. Also, corticosterone serum concentration was decreased in the exercise group ($P < 0.05$). By contrast, the RME induced appetite evaluation ($P < 0.05$), together with no significant change in body weight. The results of the present study indicate that regular moderate exercise is effective in reducing stress but probably increasing anorexigenic neuropeptide, proopiomelanocortin, gene expression is the reason for incapacitation of exercise for losing weight.

Keywords: Pro-opiomelanocortin, Neuropeptide Y, Exercise, Appetite.

تغییر بیان ژن پرواوپیوملانوکورتین هیپوتالاموسی و میزان اشتها، در پاسخ به ورزش متوسط منظم یک ماهه

نازلی خواجه نصیری^۱، همایون خزعلی^{۲*}،
فرزام شیخزاده حساری^۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
 ۲. دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
 ۳. دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
- (تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۲/۱۶ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۸/۲۶)

چکیده

قرارگیری دو مجموعه نورونی پرواوپیوملانوکورتین (POMC) و نوروپپتید Y (NPY) در هسته قوسی هیپوتالاموس، بیانگر نقش کلیدی این هسته در تنظیم تعادل انرژی بدن می‌باشد. از عوامل تأثیرگذار در تعادل انرژی بدن می‌توان به ورزش اشاره نمود. تاکنون اثرات ورزش بر بیان ژن‌های مؤثر بر اشتها (POMC و NPY)، تغییرات وزن و اشتها به‌طور کامل مشخص نگردیده است، از این‌رو در بررسی حاضر اثرات ورزش متوسط منظم یک ماهه بر تغییرات سطح سرمی کورتیکواسترون به‌عنوان یکی از عوامل تأثیرگذار در اشتها، و بیان ژن POMC و NPY پرداخته شد. ۱۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل و ورزش متوسط منظم یک ماهه تقسیم شدند. هسته قوسی موش‌ها پس از یک ماه ورزش با شدت ۲۲ متر در دقیقه از کل مغز جدا شده و برای سنجش بیان ژن‌های POMC و NPY هیپوتالاموسی به کمک روش Real time-PCR در فریزر -۸۰ نگهداری شدند. در ضمن نمونه سرم نیز برای ارزیابی سطح هورمون کورتیکواسترون توسط روش ELISA تهیه شد. در پایان داده‌ها به کمک روش t-test در نرم‌افزار SPSS-16 مورد آنالیز قرار گرفتند. بیان ژنی، ژن POMC در گروه تیمار با ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود ($P < 0.05$) اما در مقابل در گروه ورزش نسبت به کنترل در بیان ژن NPY تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. سطح سرمی هورمون کورتیکواسترون در گروه تیمار با ورزش نیز کاهش داشت ($P < 0.05$). اشتها این گروه نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$) در حالی که کاهش وزن، معنی‌داری نبود. ورزش متوسط منظم در کاهش استرس مؤثر می‌باشد، اما احتمالاً به‌دلیل افزایش بیان ژن نوروپپتید ان-ارکسینژنیک پرواوپیوملانوکورتین به تنهایی برای کاهش وزن کفایت نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی: پرواوپیوملانوکورتین، نوروپپتید Y، ورزش، اشتها.

مقدمه

پروتئین در موجودات ابتدایی و توسعه یافته است. ژن پرواپوپوماتونکورتین در انسان بر روی کروموزوم ۲ (p23) واقع شده است که دارای سه آگرون می‌باشد که به وسیله دو اینترون از هم جدا شده است (Harbach & Hempelmann, 2005). از شکسته شدن پروتئین POMC پپتیدهای زیستی فعال به نام‌های هورمون محرک ملانوکورتین الفا (α MSH)، کورتیکوتروپین (ACTH) و بتا اندورفین حاصل می‌شود (Harbach & Hempelmann, 2005). بررسی‌ها نشان دادند که اتصال هورمون محرک ملانوکورتین به گیرنده خود (MCR4) سبب کاهش اشتها می‌گردد (Baskin *et al.*, 2000). بنابراین با توجه به مطالب ذکر شده، نقش کلیدی هسته قوسی هیپوتالاموس در تنظیم تعادل انرژی بدن کاملاً مشخص می‌گردد (Klenke *et al.*, 2010).

نتایج بررسی‌ها حاکی از آن است که آزادسازی نورپپتیدهای POMC و NPY می‌تواند از تغییرات اندوکرینی متأثر گردد (Lorenzetti *et al.*, 2013). به‌عنوان نمونه گیرنده گلیکوکورتیکوئیدی در نورون‌های POMC و NPY شناسایی شده است (Pritchard *et al.*, 2002). بعلاوه محققین به ترتیب نقش تحریکی و مهارتی این هورمون بر نورون‌های NPY و POMC هیپوتالاموسی را نشان دادند (Hirsch & Zukowska, 2012; Pritchard *et al.*, 2002). Takeda *et al.* (2004) کورتیزول را به‌عنوان محرک اشتها در دوران رهایی از استرس معرفی نمودند. علاوه بر آن نقش کورتیزول در تجمع چربی در شکم و بروز چاقی نیز اثبات شده است (Björntorp, 2001). بنابراین می‌توان این‌گونه عنوان نمود که احتمالاً هورمون‌های استرسی بواسطه نورون‌های پرواپوپوماتونکورتین و نورپپتید Y موجبات تغییر در اشتها و آن نیز به نوبه خود تعدیل در سطوح انرژی بدن را فراهم می‌سازند (Benite-*et al.*, 2016). هورمون‌های استرسی همچون گلیکوکورتیکوئیدها تحت تأثیر ورزش قرار

تعادل انرژی، حاصل برهمکنش میان هورمون‌های نظیر گلیکوکورتیکوئیدها، هورمون‌های ارکسیژنیک (گرلین)، هورمون‌های ان-ارکسیژنیک (لپتین-انسولین)، مجموعه نورونی موجود در هیپوتالاموس و ساقه مغز می‌باشد (Wardlaw, 2001). هسته قوسی واقع در هیپوتالاموس دو مجموعه نورونی پرواپوپوماتونکورتین (POMC) و نورپپتید Y (NPY) را دارا می‌باشد (Klenke *et al.*, 2010). مجموعه نورونی POMC، نورپپتید آن-ارکسیژنیک پرواپوپوماتونکورتین و مجموعه نورونی NPY، نورپپتید ارکسیژنیک، نورپپتید Y را سنتز و ترشح می‌کنند (Klenke *et al.*, 2010).

نورپپتید Y برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ از مغز خوک جدا شده است (Cerdá-Reverter & Larhammar, 2000). این نورپپتید متعلق به خانواده پپتیدهای پانکراسی (PP) می‌باشد که ژن نورپپتید مزبور در انسان بر روی کروموزوم شماره ۷ (7p15) قرار گرفته است. این ژن دارای ۴ آگرون می‌باشد که توسط ۳ اینترون از هم جدا گشته است (Cerdá-Reverter & Larhammar, 2000). این نورپپتید، یک پلی‌پپتید خطی است که شامل ۳۶ اسید آمینه می‌باشد که از برش آنزیمی یک پیش-پیش هورمون ۹۷ اسید آمینه‌ای ایجاد شده است، این نورپپتید به علت دارا بودن تعداد زیاد اسید آمینه تیروزین (Y) در ساختارش، (نورپپتید Y) نامیده می‌شود (Cerdá-Reverter & Larhammar, 2000). ساختار این نورپپتید در طی تکامل به شدت حفاظت شده است (Cerdá-Reverter & Larhammar, 2000). اتصال نورپپتید Y به گیرنده خود افزایش اشتها را در پی دارد (Baskin *et al.*, 2000; Han *et al.*, 2011).

شناسایی پرواپوپوماتونکورتین به بیش از ۵۰۰ میلیون سال پیش برمی‌گردد. این پروتئین علاوه بر پستانداران در بی‌مهرگان و موجودات تک‌سلولی نیز بیان می‌گردد. این مطلب بیانگر نقش مهم این

مواد و روش‌ها

۱۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی (250 ± 50) گرم، از انیستستو پاستور ایران خریداری شده و به آزمایشگاه فیزیولوژی انتقال داده شد. موش‌ها به مدت دو هفته برای رسیدن به حالت پایه و رفع استرس در شرایط آزمایشگاه نگهداری شدند. در طول دوره آزمایش دمای محل نگهداری موش‌ها برابر با $22 \pm 2^\circ\text{C}$ بود و همچنین موش‌ها در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (۷ صبح تا ۷ شب) درحالی‌که دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند، نگهداری شدند. آزمایشات با تاییدیه کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و با توجه به راهنمای استفاده و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی منتشر شده توسط انستیتوی ملی سلامت ایالات متحده آمریکا (No Publications NIH. 1996 revised 23-80) انجام پذیرفت.

موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه هفت تایی تقسیم شدند: گروه کنترل (C): که تحت هیچ گونه تیماری قرار نگرفتند و گروه ورزش متوسط منظم یک ماهه (RME). موش‌های صحرایی در گروه‌های ورزش متوسط به مدت ۵ روز در هفته روزانه ۶۰ دقیقه با سرعت 22m/min (Hesari et al., 2014) توسط تردمیل ورزش نمودند. به منظور گرم شدن موش‌ها، سرعت دستگاه در عرض ۱۰ دقیقه ابتدایی از 5m/min به 22m/min رسانده شد و در ضمن در ۱۰ دقیقه انتهایی نیز سرعت به تدریج به 5m/min کاهش یافت، که این امر نیز برای برگشتن موش‌ها به حالت اولیه بود. موش‌های صحرایی گروه‌های کنترل نیز در حالی‌که دستگاه خاموش بود به همان مدت روی تردمیل قرار داده شدند (Hesari et al., 2014). وزن موش‌ها در طول دوره مطالعه در ساعت معینی از روز اندازه‌گیری شد. میزان مصرف غذا نیز به صورت روزانه در طی دوره آزمایش اندازه‌گیری شد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین روز ورزش، قبل از ظهر، تمامی موش‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین بیهوش گردیدند (Hesari et al.,

می‌گیرند (Stranahan et al., 2010). بررسی‌ها نشان دادند که پاسخ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال بسته به شدت و طول مدت ورزش متفاوت می‌باشد. به‌طوری‌که مطالعات اذعان نمودند، ورزش سنگین ($80\% \text{VO}_2$) موجب افزایش سطح هورمون کورتیزول در خون می‌گردد اما ورزش ملایم ($40\% \text{VO}_2$) سبب افزایش معنی‌داری در سطح این هورمون نمی‌شود (Hill et al., 2008). لازم به ذکر است اکثر مطالعات نشان دادند که ورزش متوسط منظم، بر کاهش استرس به صورت بسیار مؤثر و مفید اعمال اثر می‌کند (Sandlund & Norlander, 2000). علاوه بر تأثیر ورزش در کنترل استرس، فعالیت بدنی در کنترل اشتها، و میزان مصرف انرژی نیز نقش حائز اهمیتی را دارا می‌باشد (King et al., 2013). به‌طوری‌که بررسی‌ها، ورزش منظم را به‌عنوان یک عامل فیزیولوژیک که از بروز چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن ممانعت می‌کند، معرفی کرده‌اند (Benite-Ribeiro et al., 2016). به عبارت دیگر محققین ورزش را به‌عنوان یک عامل مؤثر در کنترل وزن می‌دانند (Vatansever-Ozen et al., 2011)، اما باین وجود بررسی‌ها متعددی نیز از افزایش وزن بدن در پاسخ به ورزش خبر داده‌اند (Rumbold et al., 2011; Stensel, 2011). آنان معتقدند که اثرات مفید ورزش بر بدن، مستقل از تأثیر آن در کنترل وزن می‌باشد (Blundell et al., 2015). مطالعات متعددی در راستای تأثیر ورزش بر اشتها و کنترل وزن بدن صورت پذیرفته است اما با این حال تا کنون توافقی در مورد اثرات ورزش بر بیان ژن، ژن‌های مؤثر بر اشتها (POMC و NPY)، تغییرات وزن و اشتها وجود ندارد، از این‌رو در بررسی حاضر اثرات ورزش متوسط منظم یک ماهه بر تغییرات سطح سرمی کورتیکو استرون (به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر بر اشتها) و بیان ژن POMC و NPY پرداخته شد تا مکانیسم تأثیر این نوع ورزش بر اشتها و تغییرات وزن بدن تا حد ممکن معلوم گردد.

mRNA نوروپیتید Y و POMC استفاده شد. توالی پرایمر ژن‌های مزبور به همراه برنامه دمایی - زمانی به ترتیب در جدول ۱ و ۲ ارائه شده است. پس از پایان مراحل Real time-PCR سطوح mRNA نسبی با استفاده از روش $2^{-\Delta CT}$ محاسبه شد (Livak & Schmittgen, 2001). در انتها داده‌های وزن بدن میزان دریافت غذا، تغییرات سطح هورمون کورتیکواسترون و داده‌های بیان نسبی ژن‌های NPY و POMC توسط آنالیز (t-test) به وسیله نرم‌افزار SPSS-16 تعیین و نمودارهای مربوطه از طریق نرم‌افزار Excel 2013 رسم گردیدند.

نتایج

سطح سرمی هورمون کورتیکواسترون پس از ورزش متوسط منظم یک ماهه کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$) (نمودار ۱-A). بیان نسبی ژن پرواوپیوملانوکورتین در گروه ورزش متوسط منظم یک ماهه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$) (نمودار ۱-B). اما در مقابل بیان نسبی ژن نوروپیتید Y در پاسخ به ورزش در گروه تیمار با ورزش درمقایسه با گروه کنترل تغییر معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱-C). در انتهای دوره وزن بدن گروه تیمار با ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد اما این کاهش معنادار نبود (نمودار ۲-A). درحالی‌که اشتهای گروه تیمار با ورزش نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (نمودار ۲-B).

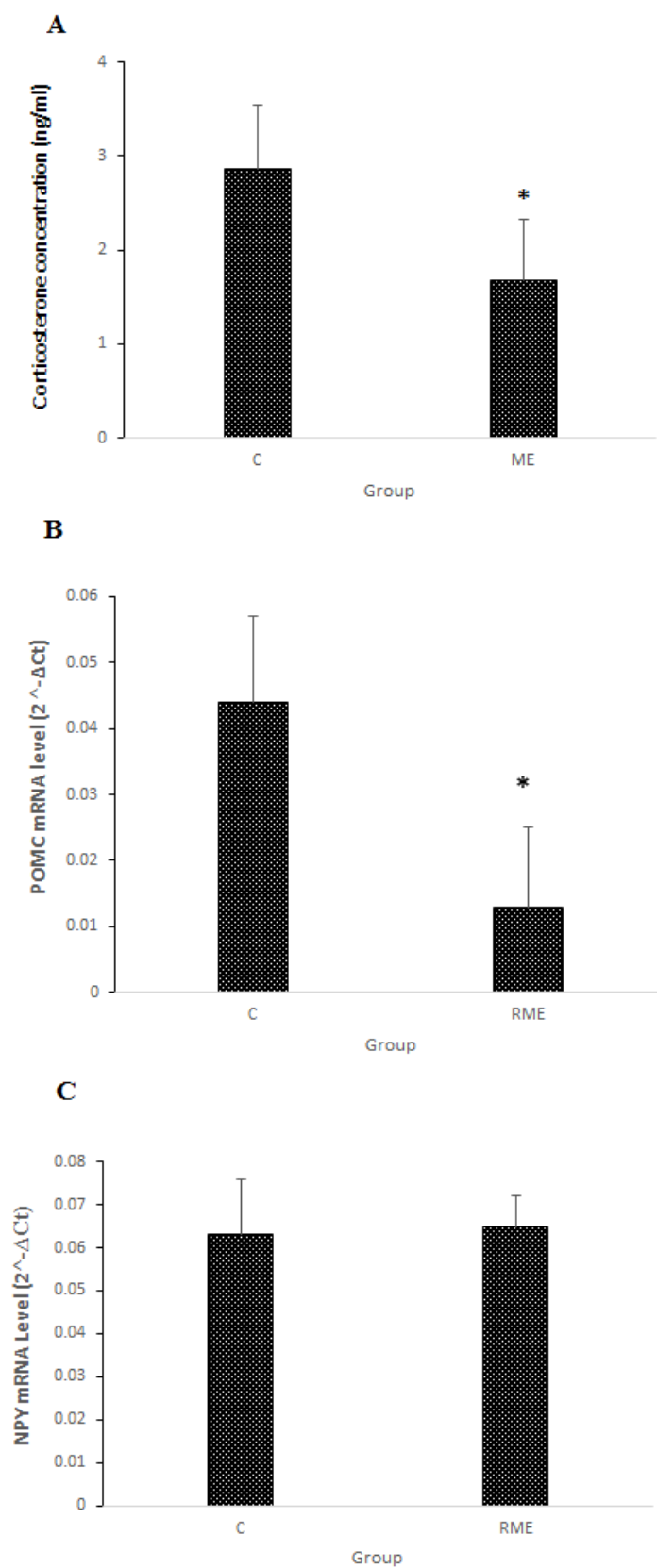
2014) نمونه خونی از سینوس چشمی موش‌ها تهیه و سرم آن جدا شد. نمونه‌های سرم تا زمان سنجش هورمون کورتیکواسترون در فریزر -80°C نگهداری شدند. سپس سر توسط گیوتین از تنه جدا شده و در ادامه با شکافتن جمجمه مغز بلافاصله خارج گشت. در ادامه سطح شکمی مغز به سمت بالا قرار داده شده و برشی به ضخامت ۴ میلی‌متر حاوی هیپوتالاموس (از سمت جلو از مجاورت اپتیک کپاسما، از سمت پشت تا مجاورت دستگاه پستانی تالاموسی و به‌طور جانبی تا شیار-هیپوتالاموسی) تهیه گردید و هسته قوسی جداسازی شد (Salehi, 2013). تمامی نمونه‌های هسته قوسی هیپوتالاموس در فریزر -80°C تا زمان سنجش Real time-PCR نگهداری شدند. از سرم خون‌های تهیه شده جهت سنجش سطح هورمون کورتیکواسترون استفاده شد. مراحل سنجش الایزا بر طبق دستور عمل کیت مختص موش صحرائی (Cusabio-CSB-E07014r) صورت گرفت لازم به ذکر است سنجش الایزا به صورت دوبلیکیت انجام پذیرفت. به‌منظور بررسی بیان ژن‌ها، RNA کل بافت‌های هیپوتالاموسی توسط کیت استخراج RNA Trizol استخراج شدند. غلظت RNA با خواندن میزان جذب RNA در ۲۶۰ nm تعیین گشت. RNA با استفاده از کیت رونویسی معکوس (BIONEER) به cDNA تبدیل شد. از آنجا که گلیسر آلدئید ۳ فسفو دهیدروژناز (GAPDH) به‌طور پیوسته در بافت‌های مختلف از جمله مغز سنتز می‌شود تعیین سطح mRNA آن توسط روش Real time-PCR برای نرمال کردن نمونه‌های

جدول ۱. توالی پرایمرهای ژن‌های مورد مطالعه

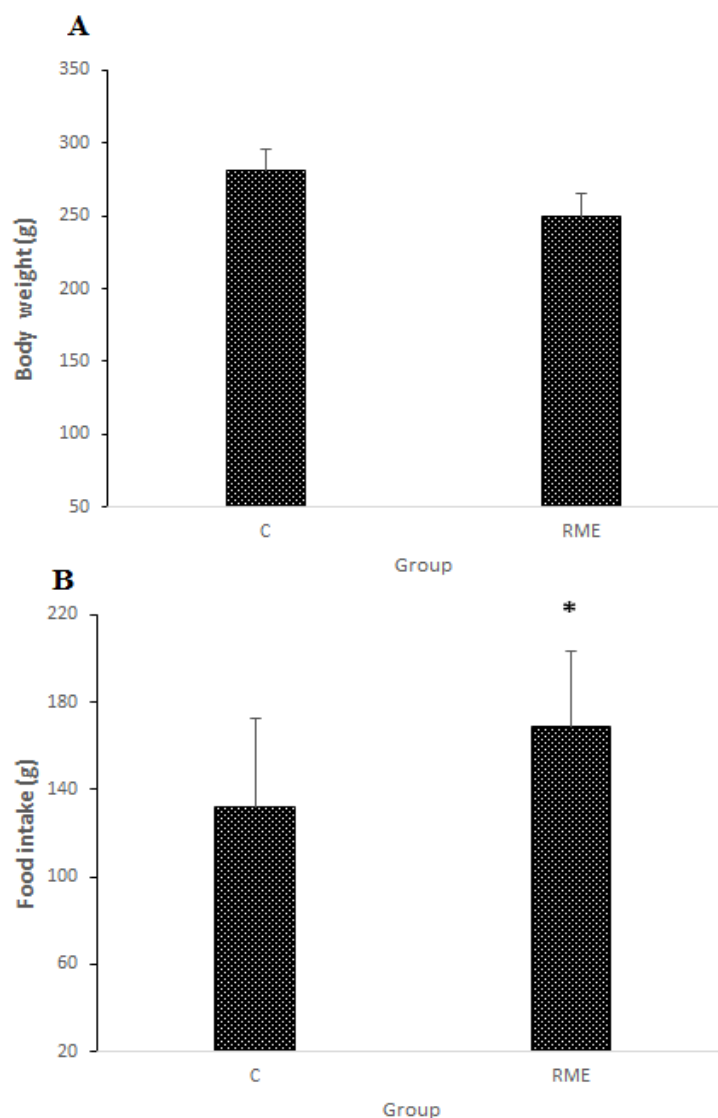
Gene	Forward	Reverse
GAPDH	5'CGGCCAAATCCGTTACACCGA3'	5'GGCTCTCTGCTCCTCCCTGTTCC3'
POMC	5'GAGGAGAAAAGAGGTTAAGGAG3'	5'TATGGAGGTCTGAAGCAGGAG3'
NPY	5'ACTACATCAATCTCATCACCAG3'	5'GTTTCATTTCCCATCACCAC3'

جدول ۲. برنامه دمایی - زمانی Real time-PCR ژن‌های مورد مطالعه

	Primary Denaturation	Denaturation	Annealing	Extension	Final Extension
دما	95°C	95°C	60°C	72°C	72°C
زمان	۵ دقیقه	۳۰ ثانیه	۲۵ ثانیه	۳۰ ثانیه	۵ دقیقه
تعداد سیکل	۱	۴۵	۴۵	۴۵	۱



نمودار ۱. A سطح سرمی هورمون کورتیکواسترون، **B** بیان نسبی ژن POMC، **C** بیان نسبی ژن NPY. در گروه کنترل (C) و گروه بیمار با ورزش متوسط منظم یک ماهه (RME). * اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل را نشان می‌دهد. ($P < 0.05$). داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند.



نمودار ۲. A) تغییرات وزن بدن، B) میزان دریافت غذا در گروه کنترل (C) و گروه تیمار با ورزش متوسط منظم یک ماهه (RME). * اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل را نشان می‌دهد ($P < 0.05$). داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند.

C-1)، در نتیجه احتمالاً "بتوان عنوان نمود که در بین نوروپپتیدهای آرکسیژنیک و آن-ارکسیژنیک، نوروپپتید POMC نسبت به NPY بیشتر تحت تأثیر تیمار ورزش متوسط منظم یک ماهه قرار می‌گیرد. بررسی‌های نشان دادند که نحوه تغییر در بیان ژن POMC و NPY و به دنبال آن رفتار تغذیه‌ای در پاسخ به نوع و طول دوره ورزش متفاوت می‌باشد و تناقضات بسیاری در این رابطه وجود دارد. به طوری که محققین در سال ۲۰۱۳ نیز نشان دادند که در بیان ژن POMC بعد از دوازده هفته ورزش سنگین با شدت ۳۵ متر در دقیقه تغییر معنی‌داری ایجاد

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر سعی بر بررسی اثرات ورزش بر تغییرات بیان ژن‌های هیپوتالاموسی درگیر در کنترل اشتها بود. بنابراین در این رابطه تغییرات بیان ژن، ژن‌های NPY، POMC در هسته قوسی هیپوتالاموس در پاسخ به ورزش متوسط منظم یک ماهه، مورد مطالعه قرار گرفت. سطح mRNA ژن POMC در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (نمودار B-1)، اما بیان ژن NPY در گروه ورزش تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد (نمودار

POMC هیپوتالاموس، تعییرات کورتیکواسترون، می‌تواند بیان ژن POMC را تحت تأثیر قرار دهد (Pritchard *et al.*, 2002). بیان POMC هیپوتالاموسی در موش‌های آدرنالکتومی شده کاهش می‌یابد و دز فیزیولوژیک گلیکوکورتیکوئیدها اثرات حذف غده مزبور بر بیان ژن POMC را خنثی می‌کند (Pritchard *et al.*, 2002). بنابراین شاید بتوان عنوان نمود که کاهش بیان POMC در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل می‌تواند از کاهش سطح هورمون کورتیکواسترون نشأت گرفته باشد.

اکثر مطالعات اذعان نمودند که ورزش متوسط منظم، بر کاهش استرس به صورت بسیار مؤثر و مفید اعمال اثر می‌کند (Sandlund & Norlander, 2000). چنانچه در پژوهشی نشان دادند که ورزش سبک (شدت ملایم و کم)، موجب کاهش سطح هورمون کورتیکواسترون می‌شود (Hill *et al.*, 2008) که نتایج بررسی حاضر نیز در راستای یافته‌های پیشین بوده و تأییدکننده اثرات مفید ورزش بر کاهش استرس می‌باشد.

به‌طور خلاصه ورزش متوسط منظم یک‌ماهه سبب کاهش سطح هورمون کورتیکواسترون سرم می‌گردد این هورمون از سد خونی- مغزی عبور کرده و با اتصال به گیرنده خود در نورون‌های POMC موجبات کاهش بیان ژن POMC را فراهم می‌سازد و کاهش بیان این ژن موجب سرکوب اثر مهارتی این نوروپپتید بر اشتها می‌شود. در نتیجه اشتها افزایش یافته و به دنبال افزایش اشتها، تعادل انرژی منفی ناشی از ورزش جبران می‌گردد و در نهایت تغییری در وزن بدن مشاهده نمی‌شود. از این رو می‌توان عنوان نمود که احتمالاً "ورزش متوسط منظم در کاهش استرس مؤثر بوده اما به تنهایی برای کاهش وزن کفایت نمی‌کند.

سپاسگزاری

از تمامی اعضای گروه علوم جانوری دانشگاه شهید بهشتی و دانشگاه تبریز، تشکر و قدردانی می‌گردد.

نشده است (Lorenzetti *et al.*, 2013). از طرف دیگر تعدادی از پژوهش‌ها نیز حاکی از افزایش بیان این ژن در پاسخ به ورزش اختیاری است (Benite-Ribeiro *et al.*, 2016). دلیل تناقضات مشاهده شده بین نتایج بررسی حاضر با سایر مطالعات گذشته می‌تواند از شدت و طول مدت دوره ورزش نشأت گرفته باشد.

در گروه تیمار با ورزش افزایش معنی‌داری در میزان دریافت غذا نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (نمودار B-2). از آنجایی که نوروپپتید POMC کاهش اشتها را در پی دارد (Baskin *et al.*, 2000). بنابراین احتمالاً "ورزش متوسط منظم یک ماهه با کاهش بیان ژن POMC موجبات افزایش اشتها در گروه تیمار با ورزش نسبت به گروه کنترل را فراهم ساخته باشد. افزایش اشتها مشاهده شده در گروه ورزش ممکن است در راستای تأمین انرژی مصرفی در پاسخ به ورزش و نیز جبران تعادل انرژی منفی ناشی از فعالیت فیزیکی باشد (Benite-Ribeiro *et al.*, 2016). به نظر می‌رسد که این افزایش اشتها در گروه تیمار با ورزش خود سبب عدم تغییر وزن بدن در این گروه نسبت به گروه کنترل شده باشد (نمودار A-2). این یافته، نتایج سایر محققین را که معتقدند ورزش تنها، در کاهش وزن بدن مؤثر نیست را تأیید می‌کند (Blundell *et al.*, 2015).

آزادسازی نوروپپتیدهای POMC و NPY می‌تواند از تغییرات اندوکرینی متأثر گردد (Lorenzetti *et al.*, 2013). بررسی‌های پیشین، متأثر شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در پاسخ به ورزش را گزارش نمودند (Stranahan *et al.*, 2010) و نشان دادند که کورتیکواسترون توانایی ایجاد تغییر در بیان ژن POMC را دارا می‌باشد، از این رو در این بررسی سطح هورمون گلیکوکورتیکوئیدی در سرم نیز اندازه‌گیری شد. سطح سرمی کورتیکواسترون در پاسخ به ورزش متوسط منظم یک ماهه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (نمودار A-1). با توجه به حضور گیرنده‌های گلیکوکورتیکوئیدی در نورون‌های

REFERENCES

- Baskin, D.G.; Breninger, J.F.; Schwartz, M.W.; (2000). SOCS-3 expression in leptin-sensitive neurons of the hypothalamus of fed and fasted rats. *Regulatory Peptides*; 92: 9-15. doi:10.1016/S0167-0115(00)00143-9
- Benite-Ribeiro, S.A.; Putt, D.A.; Santos, J.M.; (2016). The effect of physical exercise on orexigenic and anorexigenic peptides and its role on long-term feeding control. *Medical Hypotheses*; 93: 30-33. doi:10.1016/j.mehy.2016.05.005
- Björntorp, P.; (2001). Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity reviews*; an official journal of the International Association for the Study of Obesity; 2: 73-86. doi:10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x
- Blundell, J.E.; Gibbons, C.; Caudwell, P.; Finlayson, G.; Hopkins, M.; (2015). Appetite control and energy balance: Impact of exercise. *Obesity Reviews*; 16: 67-76. doi:10.1111/obr.12257
- Cerdá-Reverter, J.M.; Larhammar, D.; (2000). Neuropeptide Y family of peptides: structure, anatomical expression, function, and molecular evolution. *Biochemistry and cell biology Biochimie et biologie cellulaire*; 78: 371-392. doi:10.1139/o00-004
- Han, D., Kim, S., Cho, B., 2011. mRNA Expression on Neuropeptide Y (NPY) to Exercise Intensity and Recovery Time. *Journal of Physical Therapy Science* 23: 781-784. doi:10.1589/jpts.23.781
- Harbach, H.W.; Hempelmann, G.; (2005). Chapter 11 Proopiomelanocortin and Exercise. *Young*; 134-155.
- Hesari, F.S.; Khajehnasiri, N.; Khojasteh, S.M.B.; Soufi, F.G.; Dastranj, A.; (2014). Attenuation of Phosphorylated connexin-43 protein levels in Diabetic rat heart by regular moderate exercise. *Archives of Iranian Medicine*; 17, 569-573. doi:014178/AIM.009
- Hill E.E; Zac E; Battaglini C; Viru M; Viru H.A.; (2008). Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest*; 31: 587-591. doi:4732 [pii]
- Hirsch, D.; Zukowska, Z.; (2012). NPY and stress 30 years later: The peripheral view. *Cellular and Molecular Neurobiology*; 32: 645-659. doi:10.1007/s10571-011-9793-z
- King, J.A.; Wasse, L.K.; Stensel, D.J.; Nimmo, M.A.; (2013). Exercise and ghrelin. A narrative overview of research. *Appetite*; 68: 83-91. doi:10.1016/j.appet.2013.04.018
- Klenke, U.; Constantin, S.; Wray, S.; (2010). Neuropeptide Y directly inhibits neuronal activity in a subpopulation of gonadotropin-releasing hormone-1 neurons via Y1 receptors. *Endocrinology*; 151: 2736-2746. doi:10.1210/en.2009-1198
- Livak, K.J.; Schmittgen, T.D.; (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods*; 25: 402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262
- Lorenzetti, F.M.; Fojo, D.; Chaves, S.; (2013). Does Resistance Training Modulate Food Intake and Hypothalamic Neuropeptides mRNA Expression in Rats. *Clinical and Experimental Medical Sciences*; 1: 299-308.
- Pritchard, L.E.; Turnbull, A.V.; White, A.; (2002). Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: Impact on melanocortin signalling and obesity. *Journal of Endocrinology*; 172: 411-421. doi:10.1677/joe.0.1720411
- Rumbold, P.L.S.; Gibson, A.S.C.; Allsop, S.; Stevenson, E.; Dodd-Reynolds, C.J.; (2011). Energy intake and appetite following netball exercise over 5 days in trained 13-15 year old girls. *Appetite*; 56: 621-628. doi:10.1016/j.appet.2011.02.014

- Salehi, M.S.; (2013). A simple method for isolation of the anteroventral periventricular and arcuate nuclei of the rat hypothalamus. *Anatomy (International Journal of Experimental and Clinical Anatomy)*; 6-7, 48-51. doi:10.2399/ana.11.212
- Sandlund, E.; Norlander, T.; (2000). The effects of Tai Chi Chuan relaxation and exercise on stress responses and well-being: An overview of research. *International Journal of Stress Management*; 7: 139-149. doi:10.1023/A:1009536319034
- Stensel, D.; (2011). Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: Implications for food intake and weight control. *Annals of Nutrition and Metabolism*; 57: 36-42. doi:10.1159/000322702
- Stranahan, A.M.; Lee, K.; Mattson, M.P.; (2010). NIH Public Access; 10: 118-127. doi:10.1007/s12017-008-8027-0.Central
- Takeda, E., Terao, J., Nakaya, Y., Miyamoto, X., Baba, Y., Chuman, H., Xaji, R., Ohmori, T., Rokutan, I., 2004. Stress control and human nutrition. *Human Nutritional Science on Stress Control*; 51: 139-145.
- Vatansever-Ozen, S.; Tiryaki-Sonmez, G.; Bugdayci, G.; Ozen, G.; (2011). The effects of exercise on food intake and hunger: Relationship with acylated ghrelin and leptin. *Journal of Sports Science and Medicine*; 10: 283-291.
- Wardlaw, S.L.; (2001). Obesity as a Neuroendocrine Disease: Lessons to Be Learned from Proopiomelanocortin and Melanocortin Receptor Mutations in Mice and Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 86: 1442-1446.