

## اثر دویدن روی نوارگردان بر غلظت پروتئین وابسته به آگوتی (AGRP) عضله و سرم در موش‌های نر صحرایی

دکتر سید علیرضا حسینی کاخک<sup>۱</sup>، دکتر عباس قنبری نیاکی<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه رهبری‌زاده<sup>۳</sup>، دکتر محمدعلی محقق<sup>۴</sup>،  
دکتر بهزاد مهدی خبازیان<sup>۵</sup>، دکتر رزیتا فتحی<sup>۶</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>۶</sup>

(۱) دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت معلم سبزواری، (۲) دانشگاه مازندران، (۳) دانشگاه تربیت مدرس، (۴) دانشگاه علوم پزشکی تهران، (۵) دانشگاه تهران، (۶) پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی  
مسئول: سبزواری، توحید شهر، دانشگاه تربیت معلم سبزواری، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دکتر سید علیرضا حسینی کاخک؛ e-mail: hosseini18@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** سازوکار تنظیم اشتها یکی از موضوعات مهم در فیزیولوژی ورزش است. AGRP یکی از نوروپپتیدهای مهم تنظیم‌کننده‌ی اشتها و هموستاز انرژی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر تمرین دویدن روی نوارگردان بر غلظت بافتی و سرمی AGRP در موش‌های صحرایی نر بود. **مواد و روش‌ها:** ۴۰ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار به دو گروه تجربی و شاهد تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۱۰ هفته، هر هفته ۵ روز متوالی و هر روز یک جلسه با شدت ۲۸ متر در دقیقه، معادل ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی، به تمرین پرداختند. پس از اتمام دوره‌ی تمرین، گروه‌های تجربی و شاهد هر کدام به دو زیرگروه ناشتا و سیر (۱۰ عدد) تقسیم شدند، به این ترتیب که دو زیرگروه ناشتا پس از یک شب کامل ناشتایی و دو زیرگروه سیر پس از ۳ ساعت محرومیت از غذا بیهوش و سپس کشته شدند. غلظت AGRP در عضله‌ی سولنوس و سرم اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** تمرین باعث افزایش معنی‌داری در AGRP بافت عضله و سرم در حالت ناشتا و افزایش AGRP سرم در حالت سیری شد. اما بر AGRP عضله در حالت سیری تأثیری نداشت. هم‌چنین، همبستگی مثبتی بین AGRP عضله و سرم مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به این‌که تمرین باعث تعادل انرژی منفی در موش‌ها می‌شود، در پاسخ به آن AGRP از هیپوتالاموس (و شاید عضله) ترشح می‌گردد تا دریافت غذا تحریک شده و نیازهای انرژی تأمین شوند و شاید این یکی از سازوکارهای فراجبرانی گلیکوژن نیز باشد.

**واژگان کلیدی:** AGRP عضله، AGRP سرم، تمرین هوازی، عضله‌ی سولنوس، موش صحرایی

دریافت مقاله: ۸۷/۹/۱۶ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۳/۱۳ - پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۱۷

### مقدمه

در فیزیولوژی ورزش موضوع تنظیم وزن، تعادل و هموستاز انرژی و اشتها همواره از مباحث اساسی، مهم و مورد بحث است و هم‌اکنون نیز در کانون توجه بسیاری از پژوهشگران است.<sup>۱-۲</sup> مبنای این موضوع‌ها را معادله‌ی انرژی تشکیل می‌دهد. معادله‌ی انرژی بیان می‌کند که باید همواره

تعادلی بین دریافت و هزینه‌ی انرژی وجود داشته باشد تا وزن طی یک دوره‌ی زمانی به نسبت طولانی ثابت باقی بماند، در غیر این‌صورت این موازنه به هم خورده، کاهش یا اضافه وزن رخ می‌دهد.<sup>۴</sup> دور شدن ارگانیزم (از جمله انسان) از وزن طبیعی و مطلوب می‌تواند مشکلات و بیماری‌هایی را برای او به وجود آورد و یا حتی باعث مرگ او شود. تعادل مثبت انرژی باعث اضافه وزن و چاقی می‌شود که به عنوان

هستند.<sup>۹</sup> پپتید AGRP اولین بار در سال ۱۹۹۷ توسط شاتر کشف شد. پپتید AGRP علاوه بر انسان و موش صحرایی در گونه‌های دیگر جانداران از قبیل خوک، گوسفند، ماهی، بلدرچین ژاپنی و کبوتر هم شناسایی شده است.<sup>۹</sup>

AGRP هم در انسان و هم در موش صحرایی در هیپوتالاموس و به طور اختصاصی در هسته‌های کمائی آن (Arc) بیان می‌شود.<sup>۱۰</sup> علاوه بر آن در انسان mRNA، AGRP در هسته‌های زیرتالاموسی، ریه‌ها، بیضه‌ها و در جوندگان در ریه، بیضه، تخمدان و عضلات اسکلتی مشاهده شده است. نقش AGRP در این بافت‌های محیطی (و از جمله عضله‌ی اسکلتی) هنوز مشخص نشده است. کاتسوکی و همکاران (۲۰۰۱) اعلام کردند که مردان چاق در مقایسه با مردان غیر چاق دارای سطح بالاتری از AGRP سرمی هستند.<sup>۱۱</sup> همچنین، تانگ - کریستین سن و همکاران (۲۰۰۴) با تزریق مرکزی AGRP به موش‌های صحرایی، شاهد افزایش اشتها و دریافت غذا در موش‌ها بودند.<sup>۱۲</sup> در راستای این مطالعه‌ها و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که AGRP چه در موش و چه در انسان در حالت ناشتا افزایش می‌یابد.<sup>۲</sup>

ولی در زمینه‌ی اثر تمرین بر AGRP به نظر می‌رسد که تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده باشد. در معدود مطالعه‌های انجام شده در این زمینه ریچک و همکاران (۲۰۰۵) مشاهده کردند که دویدن داخل چرخ به همراه محرومیت غذایی باعث افزایش ترشح AGRP در موش‌های صحرایی می‌شود.<sup>۱۳</sup> همچنین قنبری نیاکی و همکاران (۲۰۰۷) اثر یک جلسه تمرین دایره‌ای مقاومتی را بر AGRP در دانشجویان پسر بررسی کردند و به این نتیجه رسید که سطح سرمی AGRP بلافاصله پس از تمرین افزایش می‌یابد.<sup>۱۴</sup> بنابراین، به نظر می‌رسد که در زمینه‌ی اثر یک‌دوره تمرین استقامتی بر AGRP سرم و عضله احتمالاً تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده است. در این مطالعه اثر تمرین استقامتی بر تظاهر پروتئین AGRP در سطح بافت عضله‌ی اسکلتی (عضله‌ی نعلی) و همچنین سرم موش صحرایی در دو وضعیت سیری و ناشتایی مورد بررسی قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

۴۰ سر موش نر سفید نژاد ویستار با سن ۵ ماه و وزن  $25.0 \pm 2.0$  گرم از انستیتوی پاستور ایران خریداری شدند. موش‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس در

مهم‌ترین تهدیدکننده‌های سلامتی جوامع و مشکل عمومی و رایج تمام کشورها معرفی شده است.<sup>۵</sup> تعادل منفی انرژی نیز باعث بروز اختلال‌هایی از جمله از دست دادن اشتها و کم‌وزنی می‌شود که این دو از علل عمده مرگ و میر در بسیاری از بیماران مانند سرطان، ضعف قلبی و بیماری‌های التهابی (از قبیل عفونت)، سوختگی‌ها و بیماران پس از اعمال جراحی هستند. اضافه وزن و کم‌وزنی همچنین پیامدهای سنگین اقتصادی به همراه دارند.<sup>۶</sup> بنابراین، معادله و تعادل انرژی دریافتی و مصرفی باید به دقت کنترل شود.

دریافت غذا رفتار پیچیده‌ای است که دارای سطح مختلف کنترلی و تنظیمی است. هزینه‌ی انرژی مصرفی نیز به عوامل مختلفی مانند متابولیسم و فعالیت بدنی بستگی دارد. عوامل مختلف محیطی و مرکزی به طور دایم بر طرفین این معادله اثر می‌گذارند ولی آنچه مهم است، تعادل یا هموستاز انرژی است که به طور مستقیم با بقا و سلامت ارگانیسم در ارتباط است.<sup>۷،۸</sup> مطالعه‌های متعدد و پی‌درپی در حیوانات آزمایشگاهی مشخص کرده است که هر چند نواحی مختلفی از مغز، از کورتکس گرفته تا ساقه مغز،<sup>۹</sup> در رفتار دریافت غذا و هموستاز انرژی دخالت دارند با این حال، هیپوتالاموس مرکز اصلی غذا خوردن، سیری و هموستاز انرژی است.<sup>۴</sup> هیپوتالاموس دارای مجموعه‌های نورونی است و نوروپپتیدهای ویژه‌ای را تولید می‌کند که روی رفتارهای غذا خوردن اثر می‌گذارند. به همین علت به آنها انتقال دهنده‌های عصبی هیپوتالاموس<sup>۱</sup> یا مولکول‌های کلیدی در شبکه‌ی عصبی می‌گویند. هیپوتالاموس عمل تنظیمی خود را از طریق دو دسته‌ی سیگنال با نوروپپتید اعمال می‌کند. فعالیت دسته‌ای از سیگنال‌ها باعث افزایش چربی بدن می‌شوند که به آن سیستم مؤثر آنابولیک یا سیستم آنابولیکی هیپوتالاموس می‌گویند. این عمل از طریق نوروپپتیدهای اشتها‌آور (از جمله <sup>i</sup>AGRP، <sup>ii</sup>NPY، <sup>iii</sup>MCH) انجام می‌شود. در حالی که فعالیت گروه دیگری از این سیگنال‌ها منجر به کاهش چربی بدن می‌شوند که به آن سیستم مؤثر کاتابولیک یا سیستم کاتابولیک هیپوتالاموس می‌گویند. نوروپپتیدهای که این عمل را انجام می‌دهند، نوروپپتیدهای ضد اشتها (از قبیل <sup>iv</sup>POMC و <sup>v</sup>CART)

i - Agouti – related protein

ii- Neuropeptide Y

iii- Melanin – concentrating hormone

iv – Pro-opiomelanocortine

v- Cocaine – and Amphetamine – regulated transcript

نمونه‌های خونی موش‌های صحرایی به طور مستقیم از طریق قلب گرفته شد و در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و به سرعت سانتریفوژ (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) شد. سپس، بلافاصله در فریزر با دمای ۸۰- قرار داده شد. ۱۰۰ میلی‌گرم از بخش میانی (بطن) بافت عضله‌ی سولئوس (از پای راست) نیز به سرعت جدا، به دو قسمت تقسیم و در نیتروژن مایع قرار داده شد. سپس، بافت عضله‌ی اسکلتی برای اندازه‌گیری‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- منتقل شد. ۵۰ میلی‌گرم از بافت عضله در محلول PBS سرد قرار داده شد. سپس بافت مذکور توسط میکروهموژنایزر به مدت ۱۰ دقیقه هموژن شد. سپس، بافت هموژن شده سانتریوژر و مایع رویی به داخل اپندورف منتقل شد. از این محلول برای اندازه‌گیری AgRP در بافت عضله استفاده گردید. تمام مراحل مطالعه و به خصوص روش بیهوشی و جراحی حیوان زیر نظر و مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس بود.

میزان AgRP به روش الیزا (AgRP Immunoassay kit, R&D System Inc, USA) با حساسیت ۰/۶۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۲/۵٪ ارزیابی شد.

در بخش آمار توصیفی برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های گرایش مرکزی و انحراف استاندارد استفاده شد. آزمون کولوموگروف - اسمیرنوف نرمال بودن توزیع داده‌ها را تأیید نمود. برای بررسی اثر تمرین و تغذیه (ناشتایی در برابر سیری) بر متغیر وابسته (AgRP) از آنالیز واریانس دوطرفه‌ی یک متغیره استفاده شد. همچنین، برای بررسی همبستگی بین متغیرها از ضریب همبستگی خطی پیرسون (با استفاده از نرم‌افزار آمار SPSS ۱۱/۵ و از نرم‌افزار Origin ۹) برای رسم نمودارها استفاده شد.

## یافته‌ها

با توجه به یافته‌های آزمون ANOVA، می‌توان گفت که تمرین بر AgRP سرم در حالت ناشتا تأثیر داشت و باعث افزایش آن شد ( $F_{3/26}=12/9, P \leq 0/003$ ). تمرین بر AgRP سرم در حالت سیری تأثیر داشت و باعث افزایش آن شد ( $F_{3/26}=10/87, P \leq 0/001$ ).

اطاقی به ابعاد ۱/۶۰ در ۲/۲۰ متر تحت شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، دما ( $23 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد) و رطوبت ( $50 \pm 3$ ٪) در قفس‌های مخصوص به ابعاد در ۲۵×۲۷×۴۳ سانتی‌متر نگهداری شدند. موش‌ها آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند و در سرتاسر دوره‌ی مطالعه موش‌ها توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری شدند. موش‌ها پس از یک هفته آشنایی با فضای آزمایشگاه و دستکاری توسط انسان، به طور تصادفی به دو گروه شاهد و تجربی همسان از نظر وزن تقسیم شدند.

این مطالعه از نوع تجربی با گروه شاهد و تجربی انجام شد. برنامه‌ی تمرین به این صورت بود که پس از تقسیم موش‌ها به دو گروه شاهد و تجربی، گروه تجربی در ابتدای دوره تمرین روزانه به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۲ متر بر دقیقه روی نوار گردان (تریدمیل) ویژه‌ی موش‌های صحرایی، (ایران، شرکت پیشرو اندیشه صنعت). تمرین را آغاز کردند. در مدت ۲ هفته به تدریج زمان فعالیت به ۶۰ دقیقه در روز و شدت فعالیت به ۲۸ متر در دقیقه افزایش یافت. به طوری که در انتهای هفته‌ی دوم (جلسه‌ی دهم تمرین) موش‌ها قادر بودند به مدت ۶۰ دقیقه و با شدت ۲۸ متر در دقیقه روی نوارگردان بدونند. لازم به ذکر است که این تمرین یک تمرین به نسبت شدید و با حدود ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی بود. از این مرحله به بعد موش‌ها به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ روز متوالی، هر روز یک جلسه و هر جلسه ۶۰ دقیقه بین ساعت ۹-۱۱ صبح روی نوار گردان دویند. در این مرحله به منظور رعایت مسایل اخلاقی، برای وادار کردن موش‌ها به دویدن از شوک الکتریکی استفاده نشد بلکه این عمل توسط میله‌ای پلاستیکی انجام شد. ده دقیقه‌ی اول و آخر هر جلسه‌ی تمرین به ترتیب به گرم و سرد کردن اختصاص داده شد. میانگین مسافت دویده شده توسط موش‌ها در هر جلسه ۱۶۰۰±۲۰ متر بود. برای همسان‌سازی موش‌ها به فضای آزمایشگاه و گروه شاهد، گروه شاهد نیز هفته‌ای سه جلسه و هر جلسه به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه روی نوارگردان راه رفتند.

پس از اتمام دوره‌ی تمرین، گروه‌های تجربی و شاهد هر کدام به دو زیرگروه ناشتا و سیر (۱۰ عدد) تقسیم شدند به این ترتیب که دو زیرگروه ناشتا پس از یک شب کامل ناشتایی و دو زیر گروه سیر پس از ۳ ساعت محرومیت از غذا بیهوش شدند. بیهوشی توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و زایلوزین انجام شد. در حالت بیهوشی

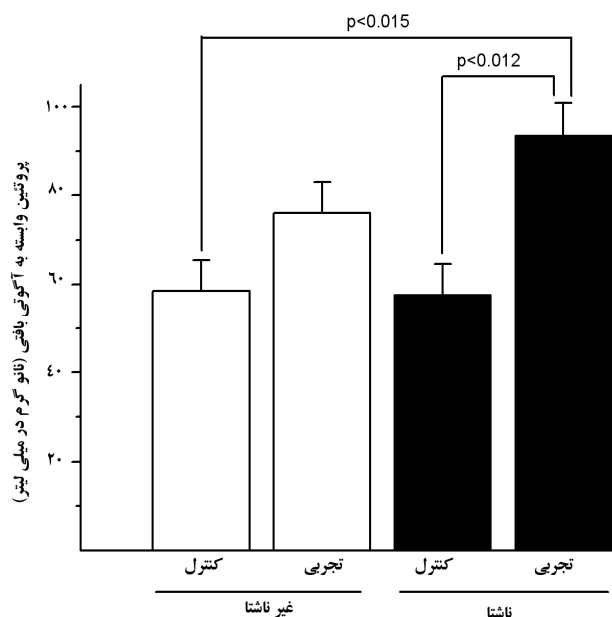
## بحث

با وجود پیشرفت‌های زیادی که در علم پزشکی و شاخه‌های مرتبط با آن مانند بیوشیمی و فارماکولوژی انجام شد و با وجود افزایش دانش بشر در زمینه‌ی مخاطرات اختلال‌های وزن، همچنان شاهد بروز چاقی و اضافه وزن از یک سو و کاهش اشتها و وزن از سوی دیگر در تعداد قابل توجهی از جمعیت جهان می‌باشیم.<sup>۱۵</sup> این مسأله لزوم ادامه مطالعه در این زمینه و کشف سازوکارهای مربوط را ایجاب می‌کند. مطالعه‌ی حاضر نیز در ادامه همین مباحث طراحی و اجرا شد. هدف اصلی در این مطالعه بررسی اثر تمرین استقامتی بر غلظت AGRP عضله و سرم موش‌های صحرایی نر بود. نتیجه‌ی مطالعه حاکی از آن بود که تمرین استقامتی با شدت ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی باعث افزایش معنی‌داری در سطح AGRP سرمی موش‌های نر صحرایی (در دو حالت ناشتا و سیری) در مقایسه با گروه شاهد شد. همین‌طور، افزایش معنی‌داری در غلظت AGRP بافت عضله‌ی سولئوس گروه تمرین‌کرده در مقایسه با گروه شاهد (در حالت ناشتا) مشاهده شد. سازوکارهای مختلفی را برای این یافته‌ها می‌توان مورد بحث قرار داد:

(۱) نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میانگین وزن گروه تمرین‌کرده از میانگین وزن گروه شاهد کمتر است. این مسأله با توجه به این واقعیت اتفاق افتاده است که در شروع دوره‌ی تمرینی موش‌ها از نظر وزن با یکدیگر جور شده و همگی از وزن به نسبت یکسانی برخوردار بودند و در گروه‌هایی تقسیم شدند که هیچ اختلاف وزنی با یکدیگر نداشتند. بنابراین وقتی پس از تمرین، وزن گروه شاهد بیشتر از گروه تمرین‌کرده است این اثر را می‌توان به اعمال برنامه‌ی تمرین نسبت داد. احتمالاً می‌توان گفت که تمرین باعث کاهش وزن (توده‌ی چربی) گروه تمرین‌کرده شده است. همان‌طوری که می‌دانیم توده‌ی چربی از منابع اصلی و مهم تولید لپتین است.<sup>۱۶</sup> با توجه به این‌که معمولاً لپتین و AGRP رفتار معکوسی دارند، افزایش AGRP پس از تمرین را می‌توان به کاهش وزن (و در نتیجه کاهش لپتین) نسبت داد.<sup>۱۳</sup>

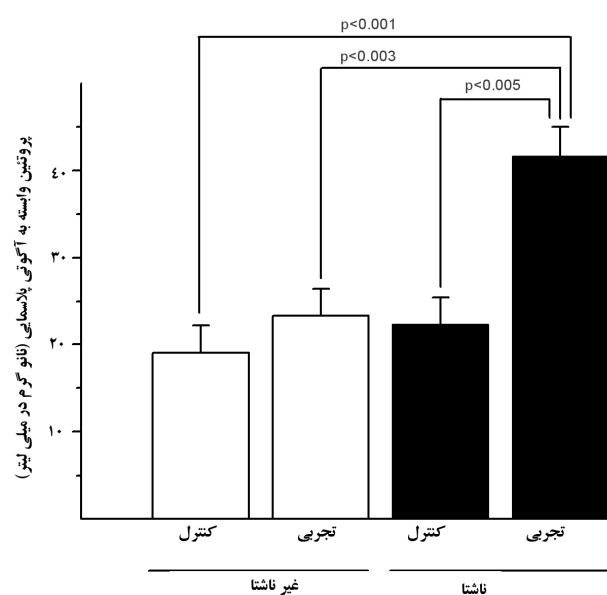
(۲) نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر نشان داد که صرف نظر از وضعیت تمرین، دو گروه از موش‌هایی که در حالت ناشتایی کشته شدند، دارای سطح AGRP سرمی بالاتری در مقایسه با موش‌های سیر بودند. این مسأله که ناشتایی باعث افزایش

تمرین بر AGRP عضله در حالت ناشتا تأثیر داشت و باعث افزایش آن شد ( $F_{2/36-14/3}, P \leq 0.012$ ) در حالی که در حالت سیری تأثیر نداشت ( $F_{2/36-11/38}, P = 0.325$ ).  
آزمون ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که بین AGRP سرم و عضله در دو گروه شاهد و تجربی ناشتا همبستگی مثبت و معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) وجود دارد.  
در نمودارهای ۱ و ۲ نیز تفاوت بین گروه‌ها به صورت نمودارهای ستونی ارایه شده است.



نمودار ۱- مقایسه‌ی ستونی غلظت AGRP عضله در

گروه‌های مورد بررسی



نمودار ۲- مقایسه‌ی ستونی غلظت AGRP سرم در گروه‌های مورد بررسی

باشند. از طرفی نتیجه‌ی مطالعه‌ی فرشیدی (۱۳۸۶) نشان داده است که تمرین استقامتی با شدت مورد استفاده باعث کاهش گلیکوژن عضلانی در گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد می‌شود و هر چه شدت تمرین بیشتر باشد، این کاهش هم بیشتر اتفاق می‌افتد.<sup>۲۱</sup>

بنابراین، می‌توان گفت که احتمالاً کاهش گلیکوژن عضلانی در اثر چنین شدت تمرینی که یک تمرین استقامتی با شدت بالا تلقی می‌شود، می‌تواند تعادل منفی انرژی را در عضله نشان دهد و به عنوان یک سیگنال به مغز مخابره شود تا مغز با ترشح AGRP رفتار دریافت غذا و جبران ذخایر از دست رفته‌ی گلیکوژن را تحریک نماید.

نتیجه‌ی مطالعه‌ی ما از این نظر با نتایج مطالعه‌ی ریجک و همکاران (۲۰۰۵) همخوانی دارد.<sup>۱۲</sup> مطالعه‌ی این پژوهشگران هم نشان داد که mRNA AGRP در گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته است. آن‌ها در بیان علت این پدیده اظهار کردند که گروه تمرین کرده با تعادل منفی انرژی روبرو بوده، افزایش AGRP در پاسخ به همین شرایط منفی انرژی است. به نظر می‌رسد که AGRP در پاسخ به شرایط تعادل منفی انرژی شروع به ترشح می‌کند و گلیکوژن عضله در مقایسه با ATP کبد نقش مهم‌تری در این زمینه ایفا می‌کند.

با توجه به سازوکارهای محتمل مطرح شده در بالا و سایر مطالعه‌ها<sup>۲۲</sup> در مورد اثر تمرین بر تظاهر NPY (با توجه به اینکه NPY و AGRP توسط یک دسته نورون مشترک ترشح شده و رفتارهای بسیار مشابهی نسبت به تغییرات متابولیک و کالریک از خود بروز می‌دهند) می‌توان گفت که شاید پس از تمرین AGRP و NPY شروع به افزایش می‌کنند تا با سرکوب هزینه‌ی انرژی اضافی پس از تمرین روند کاتابولیسمی متعاقب تمرین را متوقف کرده، شرایط را برای آنابولیسم فراهم کنند. با این کار ذخایر انرژی از دست رفته هنگام تمرین شروع به جبران و بازسازی می‌کنند و این امر به بازسازی ذخایر کربوهیدرات (و شاید فراجبرانی گلیکوژن) کمک می‌کند.

(۶) با توجه به همبستگی بالای مشاهده شده بین AGRP عضله و سرم دو فرضیه مطرح می‌شود. اول: AGRP توسط عضله هم به مقادیر بالا تولید می‌شود. دوم: AGRP موجود در عضله منبع دیگری غیر از عضله داشته و از خون برداشت شده است. نتیجه‌ی مطالعه‌ی مقدماتی ما نشان داد که تمرین استقامتی با شدت مذکور باعث افزایش بیان ژن

بیان AGRP در هیپوتالاموس و همچنین سرم موش‌های صحرایی می‌شود قبلاً هم توسط سایر مطالعه‌های دیگری مانند شن و همکاران (۲۰۰۲)، و کاتسوکی و همکاران (۲۰۰۴) گزارش شده بود.<sup>۲۱</sup> بنابراین مطالعه‌ی حاضر یافته‌های سایر بررسی‌ها را در این زمینه تأیید می‌کند. در بیان علت افزایش AGRP متعاقب ناشتایی نیز همان‌طوری که سایر مطالعه‌ها بیان کردند، می‌توان گفت با توجه به این‌که ناشتایی باعث تعادل منفی انرژی در بدن می‌شود، در پاسخ به آن ترشح AGRP از هسته‌های کمانی هیپوتالاموس افزایش می‌یابد تا رفتار دریافت غذا و اشتها تحریک شده، تعادل انرژی دوباره برقرار شود.

(۳) آتکینسون در سال ۱۹۷۷ نظریه‌ی شارژ انرژی را مطرح کرد. بر اساس این نظریه مقدار مطلق ATP داخل سلولی بستگی به ذخایر آدنیلات سلول دارد. بر این اساس، سلول شارژ انرژی خود در شرایط مختلف حفظ می‌کند. شارژ انرژی در کبد  $0/8-0/6$ ، در قلب  $0/9-0/7$  و در مغز، اریتروسیت‌ها و عضلات اسکلتی  $0/95-0/85$  است. بنابراین، مشاهده می‌شود که عضله‌ی اسکلتی نسبت به سایر بافت‌ها از شارژ انرژی به نسبت بالاتری برخوردار است. شارژ انرژی بیان می‌کند که تغییرات ریتم شبانه‌روزی کمی در ATP سلول وجود دارد و شارژ انرژی سلول هنگام فعالیت بدنی، گرسنگی و غیره به نسبت ثابت باقی می‌ماند. هر چند تغییر و تبدیل ATP هنگام تمرین بسیار زیاد است ولی بدن به سرعت ذخایر ATP را جایگزین کرده و اجازه نمی‌دهد تغییرات و افت زیادی در آن رخ دهد.<sup>۱۷</sup>

از طرفی، عقیده بر این است که کاهش سطح ATP باعث افزایش رفتار دریافت غذا می‌شود. در همین راستا کوچ و همکاران (۱۹۹۹) بیان کردند که تزریق AM-۲۰۵، که از طریق کاهش فسفات در دسترس برای ATP موجب کاهش ATP کبدی می‌شود، افزایش رفتار غذا خوردن را به همراه دارد.<sup>۱۸</sup> قنبری نیاکی (۲۰۰۵) نیز بیان کرد که تزریق L-اتیونین از طریق کاهش آدنین باعث افت ATP می‌شود و دریافت غذا در موش‌های صحرایی را افزایش می‌دهد.<sup>۱۹</sup> در مطالعه‌ی حاضر ATP کبد یا سرم اندازه‌گیری نشد ولی یافته‌های مطالعه‌ی برمکی (۱۳۸۶) که در همین نمونه‌ها انجام شد، نشان می‌دهد که سطح ATP کبد و سرم در گروه تجربی بالاتر از گروه شاهد است ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست.<sup>۲۰</sup> به نظر نمی‌رسد که ATP کبد یا سرم به طور مستقیم محرکی برای افزایش ترشح AGRP

است که AGRP به راحتی می‌تواند از مغز به داخل خون و از خون به داخل بافت‌ها تراوش کند و این برداشت از AGRP در حالت ناشتایی تشدید می‌شود.

از سویی شاید بتوان گفت که در طور تمرین، توسط بافت‌ها منابع دیگری برای AGRP فراخوانی یا معرفی می‌شوند که نقش جبرانی برای تولید آن ایفا می‌کنند. این مسأله در مورد گرلین توسط هوسودا و همکاران (۲۰۰۲) تأیید شده است به طوری که ایشان اظهار داشتند منابع دیگری هم برای گرلین (غیر از فوندوس) وجود دارند که در شرایط خاص به صورت جبرانی یا پاراکرین عمل می‌کنند.<sup>۲۵</sup> به طول کلی، نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر نشان داد که دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه باعث افزایش غلظت پروتئین وابسته به آگوتی در سرم و عضله‌ی موش‌های نر صحرایی می‌شود. با توجه به اینکه این شدت تمرین، یک تمرین استقامتی با شدت بالا تلقی می‌شود می‌توان گفت که احتمالاً تمرین باعث تعادل منفی انرژی در بدن موش شده، در پاسخ به کمبود انرژی AGRP از هیپوتالاموس ترشح می‌شود تا رفتار دریافت غذا را تحریک، منابع از دست رفته انرژی را تأمین و تعادل انرژی را دوباره برقرار نماید.

AGRP در عضله‌ی موش‌های نر صحرایی می‌شود. بنابراین این احتمال وجود دارد که ژن AGRP پس از نسخه‌برداری، ترجمه شده، پروتئین مربوط را تولید کرده و آن را وارد گردش خون کند.

از سوی دیگر، مطالعه‌ها بیان می‌کنند که AGRP می‌تواند توسط ارگان‌های انتخابی هم تولید شود و احتمالاً نقش اتوکرین یا پاراکرین ایفا کند. در همین راستا، کاربونیو و همکاران (۲۰۰۴) اعلام کردند که غلظت AGRP در سرم با افزایش تظاهر mRNA آن در برخی بافت‌ها همبستگی دارد.<sup>۲۳</sup> بنابراین، این احتمال وجود دارد که AGRP توسط برخی بافت‌ها از خون برداشت شود.

همچنین، پن و همکاران (۲۰۰۵) اظهار کردند که AGRP توسط مغز هم از خون برداشت می‌شود که هر چند مقدار آن بسیار اندک است، تأثیر مهمی می‌تواند داشته باشد.<sup>۲۴</sup> بنابراین، AGRP از سد خونی - مغزی منتشر شده، به داخل مغز رفته و بر CNS اثر می‌گذارد. به علاوه، اندام‌هایی مانند کبد، آدرنال، قلب، ریه و عضله اسکلتی هم قادر به برداشت AGRP از خون هستند. برداشت انتخابی ارگان‌ها از AGRP نشان‌دهنده‌ی نقش مهم فیزیولوژیک آن در بافت‌های محیطی است. این پژوهشگران دریافتند که نیمه عمر  $^{125}\text{I}$ -AGRP حدود ۶ تا ۷ دقیقه می‌باشد. در مورد مغز سیستم انتقال به داخل یا خارج قابل اشیاعی وجود ندارد. این به آن معنی

## References

- Schwartz MW. Brain pathways controlling food intake and body weight *Exp Biol Med* 2001; 226: 978-81.
- Shen CP, Wu KK, Shearman LP, Camacho R, Tota MR, Fong TM, et al. Plasma agouti-related protein level: a possible correlation with fasted and fed states in humans and rats. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 607-610.
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, and Bloom S. Appetite control. *J of Endocrinology* 2005; 184: 291-318.
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-1383.
- Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-4.
- Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2832-6.
- Hillebrand JJ, de Wied D, Adan RA. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptide* 2002; 23: 2283-306.
- Hillebrand JJ, Kas MJ, Scheurink AJ, van Dijk G, Adan RA. AgRP(83-132) and SHU9119 differently affect activity-based. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 16: 403-12.
- Li JY, Finnis S, Yang YK, Zeng Q, Qu SY, Barsh G, et al. Agouti-related protein-like immunoreactivity: Characterization of release from hypothalamic tissue and presence in serum. *Endocrinology* 2000; 141:1942-50.
- Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74: 683-701.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, et al. Plasma Levels of Agouti-Related Protein Are Increased in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1921- 24.
- Tang-Christensen M, Vrang N, Ortmann S, Bidlingmaier M, Horvath TL, Tschöp M. Central administration of ghrelin and agouti-related protein (83-132) increase food intake and decreases spontaneous locomotor activity in rats. *Endocrinology* 2004; 145: 4645-52.

13. Rijke CE, Hillebrand JGG, Verhagen LAW, Roeling TAP, and Adan RA. Hypothalamic neuropeptide expression following chronic food restriction in sedentary and wheel-running rats. *Journal of Molecular. Endocrinology* 2005; 35: 381–90.
14. Ghanbari-Niaki A, Nabatchian S, Hedayati M. Plasma agouti-related protein (AGRP), growth hormone, insulin responses to a single circuit-resistance exercise in male college students. *Peptides* 2007; 28: 1035-9.
15. Rippe JM, McInnis KJ, and Melanson KJ. Physician involvement in the management of obesity as a primary medical condition. *Obesity Research* 2001; 9: Suppl 4: S302-11.
16. Kraemer R R, Chu H, Castracane VD. Leptin and Exercise. *Exp Biol Med* 2002; 227:701–8.
17. Ataulakhanov FI, Vitvitsky VM. What determines the intracellular ATP concentration. *Biosci Rep* 2002; 22: 501-11.
18. Koch JE, Hong Ji, Osbakken MD, Friedman MI. Temporal relations between eating behavior and liver adenine nucleotides in rats treated with 2,5-AM. *Am J Physiol* 1999; 274(3 Pt 2): R610-7.
19. Ghanbari-Niaki, A, Desy F, Lavoie JM. Effect of acute ethionine-induced hepatic ATP deficiency at rest and during exercise in female rats. *Facta Universitatis* 2005; 3: p11-22.
20. Barmaki S. The effect of aerobic training on muscle, liver and plasma ATP concentration in male Wistar rats [dissertation]. Tehran. Tarbiat Modarres University; 2008.
21. Farshidi Z. The effect different exercise intensities on resting liver, muscle and plasma glycogen concentration in male rats. [dissertation]. Tehran. Tarbiat Modarres University; 2008.
22. Chen J, Zhao X, Yue G, Wang Z. Influence of acute and chronic treadmill exercise on rat plasma lactate and brain NPY, L-ENK, DYN A1-13. *Cell Mol Neurobiol* 2007; 27: 1-10.
23. Charbonneau C, Bai F, Richards BS, Argyropoulos G. Central and peripheral interactions between the agouti-related protein and leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319: 518–24.
24. Pan W, Kastin AJ, Yu Y, Cain CM, Fairburn T, Stütz AM, et al. Selective tissue uptake of agouti-related protein(82-131) and its modulation by fasting. *Endocrinology* 2005, 146: 5533-39.
25. Hosoda H, Kojima M, and Kangawa K. 2002. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398-410.

## Original Article

# The Effect of Treadmill Running on Plasma and Muscle Agouti-Related Protein (AGRP) Concentration in Male Rats

Hosseini-kakhak SA<sup>1</sup>, Ghanbari Niaki A<sup>2</sup>, Rahbarizade F<sup>3</sup>, Mohagheghi MA<sup>4</sup>, Mehdi Khabazian B<sup>5</sup>, Fathi R<sup>6</sup>, Hedayati M<sup>7</sup>  
<sup>1</sup>Tarbiat Moallem University, Sabzevar; <sup>2</sup>University of Mazandaran, Mazandaran; <sup>3</sup>Tarbiat Modarres University, Tehran; <sup>4</sup>Tehran University of Medical Sciences and Health Services, <sup>5</sup>University of Tehran, Tehran; <sup>6</sup>Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, I.R.Iran

e-mail:hosseini18@yahoo.com

Received: 06/12/2008, Accepted: 07/06/2009

### Abstract

**Introduction:** Appetite regulation is one of the most important issues in exercise physiology. AGRP is one of the most important neuropeptide in appetite regulation and energy homeostasis. The aim of this study was to investigate the effect of treadmill running on plasma and muscle (Soleus) concentration of AGRP in male Wistar rats. **Materials and Methods:** Forty rats were randomly assigned into two groups. The training group was given exercise on a motor-driven treadmill at 28 m/min (equal to 75% vo<sub>2</sub>max) for 60 min/day, 5 days/week for 10 weeks. After finishing the exercise protocol, each group was divided into 2 subgroups, the fasting and the fed (n=10) groups. Each subgroup was anesthetized and sacrificed after an overnight fast and the other, after 3 hours of food deprivation. **Results:** The results showed muscle and plasma AGRP were significantly (P < 0.001) higher in the trained rats in comparison to the control rats. Also there was a significant and positive correlation between Soleus AGRP and plasma AGRP. **Conclusion:** It can be speculated that negative energy balance as well as local hyperphagia in muscle, induced by exercise produces satiety, signals the hypothalamus, which therefore increases release of AGRP facilitating energy recovery. This mechanism may be involved in glycogen supercompensation as well.

**Keywords:** Muscular and Serum, AGRP, Treadmill running, Soleus muscle, Rat