مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی یازدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۵۷۵ ـ ۵۶۸ (دی ۱۳۸۸)

مقاله‌ی پژوهشی

تأثیر تمرین استقامتی کوتاه مدت بر تظاهر ژن ABCA1 کبدی و انتقال معکوس کلسترول در موش ویستار نر

دکتر بهزاد مهدی خبازیان،[۱] دکتر عباس قنبری نیاکی،[۲] دکتر سید علیرضا حسینی کاخک،[۳] دکتر فاطمه رهبری‌زاده،[۴] دکتر مهدی هدایتی،[۵] مهدی جباری نوقابی[۶]

۱) دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، ۲) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، ۳) دانشگاه تربیت معلم سبزوار، ۴) گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، ۵) مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، ۶) دانشگاه فردوسی مشهد، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، خیابان ولی عصر، خیابان زرتشت شرقی، پلاک ۳۱، ط ۴، کدپستی ۱۵۹۷۷۱۵۹۱۹، بهزاد مهدی خبازیان؛ e-mail:khabazian@ut.ac.ir

چکیده

مقدمه: فرایند انتقال معکوس کلسترول شامل جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی و بازگرداندن آن به کبد به منظور تشکیل صفرا است. این فرایند شامل خروج کلسترول و فسفولیپید از سلول توسط ناقل جعبه‌ای وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (ABCA1) به آپولیپوپروتئین‌های A-I برای تشکیل لیپوپروتئین‌های پرچگال پری‌بتای صفحه‌ای و در نهایت استریفه شدن کلسترول توسط آنزیم پلاسمایی لسیتین‌کلسترول‌آسیل‌ترانسفراز برای تشکیل لیپوپروتئین‌های پرچگال (HDL) کروی است. اثر تمرین استقامتی میان مدت بر تظاهر ژن ABCA1 نشان داده شده است. مطالعه‌ی حاضر به بررسی اثر تمرین استقامتی کوتاه‌مدت بر تظاهر ژن ABCA1، سطح آپولیپوپروتئین A-I، سطح لیپوپروتئین‌های پرچگال پری‌بتا، فعالیت آنزیم‌لسیتین کلسترول آسیل‌ترانسفراز و سطح لیپوپروتئین پرچگال سرم می‌پردازد. به این منظور ۲۸ سر موش صحرایی نر (۱۴ سر گروه شاهد، ۱۴ سر گروه مورد) از نژاد ویستار برای مدت ۳ هفته با شدت ۲۶ متر در دقیقه و به مدت ۹۰ دقیقه، ۵ روز در هفته روی نوارگردان تمرین کردند. یافته‌ها: به روشنی نشان داد که تظاهر ژن ABCA1 در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از شاهد بود. یافته‌های مطالعه در خصوص سایر عوامل کلیدی در روند انتقال معکوس کلسترول حاکی از عدم تغییر آپولیپوپروتئین A-I، افزایش معنی‌دار در غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین پرچگال پری‌بتا (P=۰/۰۱)، فعالیت آنزیم لسیتین‌کلسترول‌آسیل ترانسفراز (P=۰/۰۴) و در نهایت، افزایش غلظت لیپوپروتئین پرچگال (P=۰/۰۰۴) است. یافته‌های این مطالعه به روشنی نشان می‌دهد که ۳ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط تأثیر مثبت معنی‌داری بر روند انتقال معکوس کلسترول و در نهایت پیشگیری از بروز تصلب شراین دارد.

واژگان کلیدی: ژن ABCA1، انتقال معکوس کلسترول، لیپوپروتئین پرچگال، تمرین استقامتی

دریافت مقاله: ۸۸/۱/۱۱ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۸/۵/۸ ـ پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۱۲

مقدمه

بیماری کرونر قلبی با افزایش میزان لیپوپروتئین کم چگال (LDL-C) و لیپوپروتئین بسیار کم چگال (VLDL-C) پلاسما رابطه‌ی مستقیم و با لیپوپروتئین پر چگال (HDL-C) رابطه‌ی معکوس دارد.[۱-۸] این عمل پیشگیرانه‌ی کلسترول HDL بر اثر نقش آن در فرایند انتقال معکوس کلسترول رخ می‌دهد.[۹-۱۱] انتقال معکوس کلسترول به فرایند جمع‌آوری

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]

کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی از جمله ماکروفاژهای دیواره‌ی سرخرگی و بازگرداندن آن‌ها به کبد گفته می‌شود که با تغییر شکل HDL-C همراه است.[۱۲،۱۳]

مرحله‌ی اول روند انتقال معکوس کلسترول وابسته به پذیرنده‌ی خارج سلولی آن یعنی آپولیپوپروتئین A-I عاری از لیپید[i] یا دارای حداقل لیپید[ii] است که این فرایند توسط ناقل ABCA1[iii] میانجی‌گری شده، سبب تشکیل ذرات پری بتا HDL می‌شود.[۶] خروج کلسترول آن قدر ادامه می‌یابد تا ذرات صفحه‌ای بزرگتری از پری بتا HDL ایجاد شده و سپس در مرحله‌ی دوم و با عمل آنزیم لسیتین کلسترول آسیل‌ترانسفراز[iv] (LCAT)، HDLهای کروی ساخته شود. عمل آنزیم LCAT آن قدر ادامه می‌یابد تا ذرات HDL توسط کسب و استریفه شدن بیشتر کلسترول از لیپوپروتئین‌های دیگر یا توسط ترکیب با ذرات کوچک‌تر HDL بالغ شوند. در مرحله‌ی سوم تغییر شکل HDL بالغ توسط عمل کلستریل استرترانسفرپروتئین (CETP)، فسفولیپیدترانسفر پروتئین (PLTP)، لیپاز کبدی و گیرنده‌های رفتگر نوع BI (SR-BI)[v] با تشکیل ذرات HDL کوچک‌تر و آپولیپوپروتئین‌های A-I دارای حداقل لیپید[vi][۱۴] ادامه می‌یابد.

نقش ABCA1 به عنوان صادر کننده چربی سلول زمانی معلوم گشت که کشف شد این ژن، ژن معیوب در بیماران تانژیر[vii] است.[۱۵-۱۸] بیماران تانژیر دارای HDL بسیار کم بوده، قادر به خارج کردن کلسترول از سلول به آپولیپوپروتئین A-I نیستند و تجمع کلستریل‌استر در بسیاری از بافت‌ها به ویژه سرخرگ‌های آن‌ها دیده می‌شود.[۱۹] علاوه بر نمونه‌های انسانی، فقدان عملکرد ژن ABCA1 در موش‌ها نیز سبب تولید عوارض مشابهی مانند بیماران تانژیر می‌شود.[۲۰،۲۱]

از سویی، بیان بیش از حد[viii] ژن ABCA1 در موش‌های تراریخته سبب کاهش معنی‌دار در اندازه و پیچیدگی آسیب‌های آترواسکلروزی، افزایش خروج کلسترول از سلول و در نهایت افزایش میزان و ترکیب HDL پلاسما می‌شود.[۲۲-۲۵] به همین علت تلاش برای درک فعال کننده‌های این ژن احتمالاً می‌تواند برای پیشگیری از آرترواسکلروز بسیار سودمند باشد.[۲۶]

اگرچه مطالعه‌های زیادی به بررسی اثر تمرین‌های ورزشی مختلف بر HDL پرداخته است و در مجموع افزایش میزان و ترکیب HDL بر اثر فعالیت بدنی تأیید شده است،[۲۷] مطالعه‌ها در خصوص سایر مراحل انتقال معکوس کلسترول کم است. برای مثال، افزایش خروج کلسترول از سلول در افراد تمرین‌کرده فقط در یک مطالعه گزارش شده است.[۲۸] افزایش تشکیل و اندازه‌ی آپولیپوپروتئین A-I بر اثر ۶ ماه تمرین استقامتی در ۳۹ آزمودنی با میانگین سنی ۵۷ سال که دارای غلظت کلسترول خون غیرطبیعی بودند گزارش شده است.[۲۹] در مطالعه‌ی دیگر که افزایش آپولیپوپروتئین A-I را بر اثر فعالیت ورزشی گزارش کرده است، پروتکل تمرین اجرا نشده و آزمودنی‌ها از طریق تکمیل پرسشنامه در گروه تمرین کرده و تمرین نکرده طبقه‌بندی شدند.[۱۴] مطالعه‌ها در خصوص اثر تمرین ورزشی بر پری بتا HDL نیز بسیار کم بوده و افزایش پری بتا HDL پلاسما بر اثر یک جلسه تمرین ورزشی گزارش شده است.[۲۹،۳۰] پژوهش‌هایی که افزایش LCAT را بر اثر تمرین ورزشی گزارش کرده‌اند شامل ۶ هفته تمرین‌های نظامی در افراد سیگاری و غیرسیگاری[۳۱] و مقایسه‌ی ورزشکاران با افراد غیرفعال[۳۲] بودند.

از مرور پژوهش‌ها روشن است که باوجود اهمیت روند انتقال معکوس کلسترول در پیشگیری از بیماری‌های قلبی ـ عروقی، مطالعه‌های ورزشی کمی در این زمینه با پروتکل تمرینی منظم انجام شده است، بنابراین مطالعه‌ی حاضر برای بررسی اثر تمرین استقامتی کوتاه‌مدت با شدت متوسط بر تظاهر ژن ABCA1 کبدی و مراحل اصلی انتقال معکوس کلسترول شامل مقدار آپولیپوپروتئین A-I سرم، پری‌بتا HDL، فعالیت آنزیم LCAT و مقدار HDL پلاسما طراحی شد.

مواد و روش‌ها

۲۸ عدد موش نر سفید نژاد ویستار از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. موش‌ها در حیوان‌خانه در شرایط کنترل شده‌ی نور (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، دما (۱±۲۳ درجه‌ی سانتی‌گراد) و رطوبت (۳ ±۵۰٪) در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. موش‌ها آزادانه به آب و

i - Free-Lipidated
ii - Poorly-lipidated
iii - ATP-Binding cassette transporter protein
iv - LCAT
v - Scavenger Rreceptor type BI
vi - Minimally- lipidated
vii - Tangier
viii- Overexpression

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]

غذای استاندارد دسترسی داشتند و در سرتاسر دوره‌ی پژوهش توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری شدند. پس از یک هفته آشنایی با فضای آزمایشگاه و دستکاری توسط انسان به طور تصادفی به دو گروه شاهد (۱۴ سر) و مورد (۱۴ سر) همسان از نظر وزن تقسیم شدند.

این مطالعه از نوع تجربی با گروه شاهد و مورد بود. تمرین گروه مورد با شدت ۱۵ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در روز آغاز شد و به تدریج در مدت دو هفته با افزایش ۱ متر در دقیقه و ۷ دقیقه و ۱۵ ثانیه‌ای در روز به شدت و مدت نهایی ۲۶ متر در دقیقه به مدت ۹۰ دقیقه رسید. سپس موش‌ها ۱ هفته‌ی دیگر شامل ۵ جلسه با این شدت و مدت به تمرین ادامه دادند.

لازم به ذکر است که این تمرین یک تمرین استقامتی متوسط معادل ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2 max) برآورد می‌شود.[۳۳] گروه شاهد نیز هفته‌ای سه جلسه و هر جلسه به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه روی نوارگردان راه رفتند تا تمام شرایط از جمله دستکاری موش‌ها توسط پژوهشگر برای هر دو گروه یکسان شده، تنها تفاوت گروه شاهد و مورد در برنامه‌ی تمرینی باشد.

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، موش‌ها در حالتی که یک شب کامل ناشتا بودند (۱۴ ساعت ناشتایی) از طریق تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و زیلازین بیهوش شدند. بافت کبد به سرعت جدا، داخل میکروتیوب منتقل و در نیتروژن مایع قرار داده شد. سپس بافت منجمد شده برای تخلیص mRNA در فریزر ۸۰- نگهداری شد. نمونه‌ی خون به طور مستقیم از قلب به دست آمد و در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری شد. سپس با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ، نمونه‌ی سرم جدا و به فریزر منتقل شد.

مقدار ۵۰ میلی‌گرم از بافت منجمد کبد با روش هموژنیزه کردن در سرما پودر شد و برای تخلیص mRNA مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از روش گوانیدینیوم تیوسیانات[i]، RNA بافتی محافظت و جداسازی شد و به منظور جداسازی mRNA، کیت تخلیص mRNA شرکت Roche و براساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. از هر یک از موش‌ها، نیم میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA با استفاده از کیت شرکت Fermentase (آلمان) به کار رفت. در این مطالعه برای ساخت cDNA از آغازگر (پرایمر[ii]) اولیگو dT که مکمل دم‌های Poly A در mRNA است و دمای ۴۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک ساعت استفاده شد. سطح نسبی mRNA ی ژن ABCA1 در عضله با روش RT-PCR نیمه کمّی[iii] اندازه‌گیری شد. این روش به کمک پرایمرهای ویژه‌ی ABCA1 شامل ABCA1-Forward: 5´-CGT CCT CCT TGT CAT CTC TG -3´ و ABCA1-Reverse:5´-TAA CTT TCT TTC ACT TTC TCG TC-3´ که یک قطعه ۲۳۷ جفت بازی را در این ژن تکثیر می‌کنند، انجام شد. برای کنترل تکثیر این ژن از پرایمرهای ویژه بتا اکتین استفاده شد. این پرایمرها شامل β-actin-Forward: 5´-TCC TGC GGC ATC CAT GAA AAA TGG TTC-3´ β-actin-Reverse: 5´-ATC GTG CAC CGC ACT-3´ بود و یک قطعه‌ی ۳۱۵ جفت بازی از ژن بتا اکتین را تکثیر می‌کنند. مراحل PCR علاوه بر دناتوراسیون اولیه (۹۴ درجه، ۲ دقیقه) و طویل شدن نهایی (۷۲ درجه‌ی ۱۰ دقیقه)، شامل ۳۵ تکرار از سه مرحله‌ی زیر بود: ۱) دناتوراسیون[iv] ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه ۲) دمای جفت شدن[v] ۵۸ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۳) دمای طویل‌شدن[vi] ۷۲ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۵۰ ثانیه.

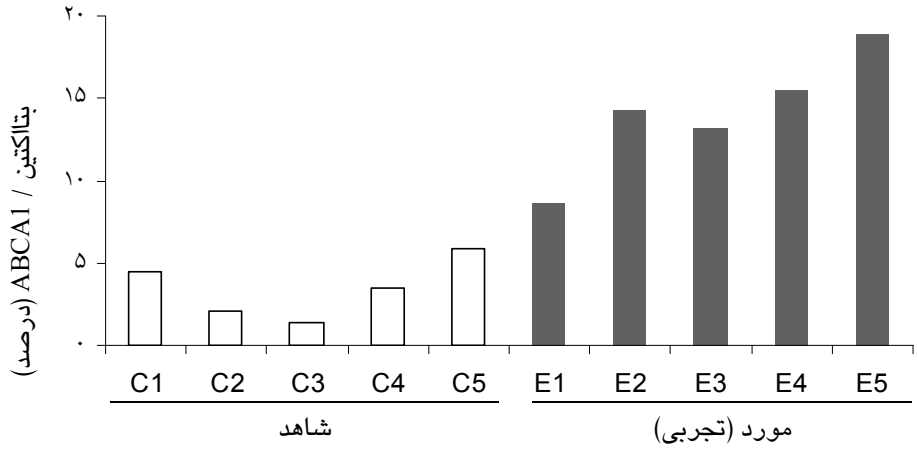
برای به دست آوردن بهترین غلظت cDNA الگو، غلظت‌های مختلف cDNA بررسی و در نهایت بهترین غلظت برای PCR نهایی به کار گرفته شد. آزمون‌ها حداقل سه بار تکرار شدند. بررسی نیمه کمّی باندها با کمک دانسیومتر و نرم‌افزارUVI-DOC انجام و سطح بیان mRNA نسبت به بیان ژن بتا اکتین محاسبه شد.

سطح سرمی Apo A-I به روش الایزا (کیت الایزای آپولیپوپروتئین، وهان، چین)[vii]، سطح پری بتا HDL از روش الکتروفورز، فعالیت آنزیم LCAT از طریق رنگ‌سنجی آنزیمی (کیت کال بیوکم، امریکا) و اندازه‌گیری HDL به روش مستقیم آنزیمی انجام شد. در انجام آزمایش‌های مطالعه‌ی حاضر از خوانش‌گر الایزا مدل سان‌رایز، شرکت

i - Guanidinium Thiocyanate Method

ii -Primer
iii -Semiquantitative PCR
iv - Denaturation
v - Annealing
vi -Extension
vii - Apolipoprotein A1 (Apo A-I) kit, Wuhan, USCN, China branch

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]



نمودار ۱- درصد بیان mRNA ژن ABCA1 نسبت به بتا اکتین در هر یک از نمونه‌های گروه‌های کنترل و تجربی

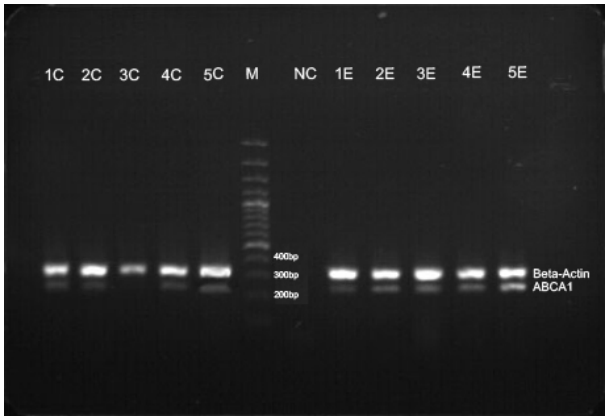
تکان اتریش[i]، اتوآنالیزور مدل سلکترای دو، شرکت مرک هلند[ii] استفاده شد. درصد ضریب درون‌آزمونی Apo A-I، LCAT و HDL-C به ترتیب ۴/۶، ۵/۳ و ۲/۱ بود.

یافته‌ها

با استفاده از RT-PCR بیان ژن ABCA1 بررسی شد. یافته‌ها به روشنی نشان داد که بیان ABCA1 در پاسخ به ۳ هفته تمرین استقامتی افزایش یافت.

همان‌طور که از شکل ۱ مشخص است، ژن بتا اکتین که به عنوان کنترل تکثیر ژن ABCA1 به کار رفته است، در تمام نمونه‌ها بیان شده است. بیان ژن ABCA1 در موش‌های گروه شاهد بسیار کم و در موش‌های گروه مورد به وضوح دیده می‌شود. پس از این مرحله، بررسی نیمه کمّی باندها با کمک دانسیومتر کامپیوتری (Kodak, CT) انجام و سطح بیان mRNA ژن ABCA1 نسبت به بیان ژن بتا اکتین محاسبه شد (نمودار ۱).

یافته‌ها در خصوص سایر عوامل کلیدی در روند انتقال معکوس کلسترول در جدول ۱ ارایه شده است. همان طور که



شکل ۱- ژل الکتروفورز ژن‌های بتا اکتین و ABCA۱ در موش‌های گروه شاهد و مورد. 1C تا5C گروه شاهد، 1E تا 5E گروه مورد، M مارکر و NC شاهد منفی است.

در جدول نیز مشخص است، مقدار آپولیپوپروتئین A-I از ۱۰۵ به ۱۰۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش یافت اما این مقدار افزایش به نظر آماری معنی‌دار تلقی نمی‌شود (P=۰/۶۸). مقدار پری‌بتا HDL در گروه تمرین کرده نسبت به گروه شاهد افزایشی معنی‌دار (P=۰/۰۱) از ۶/۴ به ۷/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشت. فعالیت آنزیم LCAT از ۲۲/۳ در گروه شاهد به ۲۶/۸ (P/S) در گروه تمرین کرده افزایش معنی‌دار یافت (P=۰/۰۴). مقدار HDL در گروه شاهد از ۳۵/۵ به ۵۳/۵ در گروه تمرین کرده افزایش معنی‌دار یافت (P=۰/۰۰۴).

i - ELISA microplate reader sunrise model, Teca, Austria
ii - Autoanalyser, Sellectra II model, Merck Co, Netherland

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]

جدول ۱- یافته‌های سطح آپولیپوپروتئین A-I (Apo-AI)، پری بتا HDL (Pre-β HDL)، فعالیت آنزیم LCAT وسطح HDL-C

آنالیت‌ها / گروه‌ها	Apo-AI (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	Pre-β HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	محصول/ماده‌ی اولیه	HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
شاهد (تعداد = ۱۴)	*۱۰۵/۹±۱۵/۳	۶/۴±۱/۵	۲۲/۳±۶/۶	۳۵/۵±۹/۰۹
مورد (تعداد = ۱۴)	۱۰۸/۲±۱۳/۶	۷/۸±۱/۲	۲۶/۸±۳/۴	۵۳/۵±۱۷/۱
سطح معنی‌داری	۰/۶۸	۰/۰۱	۰/۰۴	۰/۰۰۴

* اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

بحث

یافته‌های مطالعه حاکی از آن است که تمرین استقامتی کوتاه مدت با شدت متوسط سبب عدم تغییر در آپولیپوپروتئین A-I، افزایش معنی‌دار در سطح پری بتا HDL، افزایش معنی‌دار در فعالیت آنزیم LCAT و افزایش معنی‌دار در غلظت HDL سرم در گروه مورد نسبت به گروه شاهد شده است.

زندگی بدون تحرک با افزایش احتمال بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی همراه است، در حالی که آمادگی بدنی و اجرای ورزش منظم احتمال ابتلا به بیماری قلبی ـ عروقی را کاهش می‌دهد.[۳۴] در میان فواید بی‌شمار ورزش منظم بر سلامتی، به نظر می‌رسد که حداقل بخشی از این سودمندی مربوط به تغییرات مفیدی باشد که در پروفایل لیپوپروتئین‌های خون رخ می‌دهد.[۲۷] این تغییرات به طور عمده شامل کاهش تری‌گلیسرید، LDL، VLDL و افزایش HDL یا زیر مجموعه‌های آن است.[۲۷،۲۹،۳۵] اگرچه HDL نقش‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارد،[۵] باور عمومی بر آن است که HDL از طریق انتقال معکوس کلسترول نقش خود در پیشگیری از بیماری‌های قلبی ـ عروقی را اعمال می‌کند.[۹،۱۱،۳۶] باوجود اهمیت روند انتقال معکوس کلسترول، مطالعه‌های ورزشی اندکی در این خصوص انجام شده است.

ناقل ABCA1 خارج‌کننده‌ی اصلی کلسترول و فسفولیپید از سلول به آپولیپوپروتئین عاری از لیپید یا دارای حداقل لیپید برای تشکیل ذرات پری بتا HDL است. بیماری نادر تانژیر، بیماری اختلال در متابولیسم چربی‌ها که تا کنون حدود ۶۰ مورد از آن در جهان گزارش شده است، سبب تشخیص عملکرد ژن و پروتئین ABCA1 شد.[۳۷] انجام مطالعه‌های بیشتر در مدل‌های حیوانی فاقد ژن ABCA1 بر عملکرد این ژن در انتقال معکوس کلسترول و تشکیل ذرات بالغ HDL صحه گذاشته است.[۳۸] از سوی دیگر، به تازگی چند آزمایشگاه به تولید موش‌های تراریخته‌ای اقدام کردند که دارای بیان بیش از حد ABCA1 می‌باشد.[۴۱،۳۹] به نظر می‌رسد که تجزیه و تحلیل ابتدایی این موش‌ها اثرهای مفید افزایش بیان ABCA1 را در محیط طبیعی تأیید می‌کند.[۳۸] در مطالعه‌ی قبلی[۳۳] بیان ژن ABCA1 بر اثر ۶ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط نشان داده شد و یافته‌های مطالعه حاضر نیز بیان این ژن را بر اثر تمرین استقامتی کوتاه‌مدت با شدت متوسط نشان می‌دهد. بیان این ژن در این مدت کوتاه تمرینی از آن جا بسیار حایز اهمیت است که نشان می‌دهد اثر مفید تمرین منظم ورزشی بر سلامت از همان هفته‌های اول آغاز می‌شود.

یافته‌های مطالعه‌های مختلف ورزشی در خصوص آپولیپوپروتئین A-I ناهمسو است. برخی افزایش،[۱۴،۴۲-۴۴] برخی عدم تغییر.[۴۵-۴۷] و برخی حتی کاهش آپولیپوپروتئین A-I را بر اثر فعالیت بدنی گزارش نموده‌اند.[۴۸] یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز نشان دادند که آپولیپوپروتئین A-I بر اثر تمرین استقامتی کوتاه مدت تغییر نمی‌یابد. یک سازوکار برای تحلیل عدم افزایش آپولیپوپروتئین A-I آن است که عملکرد این لیپوپروتئین و نه تعداد آن افزایش یافته است. بیان ژن ABCA1 که مسئول اصلی انتقال کلسترول و فسفولیپید به آپولیپوپروتئین A-I است، از یک سو و افزایش غلظت پری‌بتا HDL که اولین محصول لیپدی شدن آن است از سوی دیگر، بر این امر دلالت دارند که آپولیپوپروتئین‌های A-I بیشتری لیپیددار شده‌اند. در تأیید این ادعا مطالعه‌های مختلف مقدار تولید آپولیپوپروتئین A-I را ۷۰۰ میلی‌گرم در

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]

روز یعنی ۰/۷ گرم در روز یافته‌اند.[۴۹] این در حالی است که در مطالعه اسویریدو مقدار تولید پری‌بتا HDL در حالت استراحت ۹/۹ میلی‌گرم در دقیقه یعنی برابر با ۱۴/۲ گرم در روز بیان شده است. البته پژوهشگران عقیده دارند که مقدار تولید پری‌بتا HDL از این مقدار نیز فرآتر است زیرا مقداری از پری‌بتا HDL از لنف خارج می‌شود. به این ترتیب، اگر مقدار تولید آپولیپوپروتئین A-I در هر روز ۰/۷ گرم و مقدار تولید پری‌بتا HDL حدود ۱۴/۲ گرم تخمین زده شود، این موضوع دلیل بر آن است که باید سیستمی از بازیافت آپولیپوپروتئین A-I وجود داشته باشد تا آپولیپوپروتئین‌های A-I بتوانند به دفعات در تولید پری‌بتا HDL شرکت کنند. مطالعه‌های دیگر نیز به روشنی نشان داده‌اند که آپولیپوپروتئین A-I می‌تواند دوباره از HDLهای کروی سرچشمه گیرد.[۵۰]

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در خصوص پری‌بتا HDL با یافته‌های مطالعه‌های ورزشی دیگر همخوانی دارد.[۱۴،۳۰،۵۱] به این ترتیب، افزایش بیان ژن ABCA1 به همراه لیپیددار شدن بیشتر آپولیپوپروتئین‌های A-I سبب افزایش سطح سرمی پری‌بتا HDL شده است. افزایش پری‌بتا HDL بدون افزایش آپولیپوپروتئین A-I در مطالعه ورزشی جعفری[۵۱] نیز گزارش شده است. از یافته‌های مهم دیگر مطالعه‌ی حاضر افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم سرمی LCAT است که با مطالعه‌های دیگر[۱۳،۱۴،۵۱] همخوانی دارد و مغایر با یافته‌های یک مطالعه‌ی ورزشی[۲۸] است. از آن جا که سوبسترای عمل آنزیم LCAT، پری بتا HDL است، افزایش فعالیت این آنزیم به دلیل افزایش معنی‌دار در پری‌بتا HDL توجیه‌پذیر است. از دیگر یافته‌های مهم این مطالعه که با یافته‌های مطالعه‌های بسیار دیگری نیز همخوانی دارد[۲۷] افزایش معنی‌دار در غلظت HDL است. در حقیقت، HDL محصول چربی‌دار شدن آپولیپوپروتئین A-I، تشکیل پری‌بتا HDLهای صفحه‌ای و در نهایت، عمل آنزیم LCAT است تا کلسترول استریفه شده و HDLهای کروی تشکیل شود.

یافته‌های این مطالعه به روشنی نشان دادند که تمرین استقامتی کوتاه‌مدت با شدت متوسط سبب افزایش معنی‌دار در مراحل کلیدی روند انتقال معکوس کلسترول شامل بیان ژن ABCA1، افزایش چربی‌دارشدن آپولیپوپروتئین A-I، افزایش پری بتا HDL، افزایش فعالیت آنزیم LCAT و در نهایت، افزایش HDL می‌شود که اثر مثبتی بر پیشگیری از بیماری تصلب شرایین (آترواسکلروز) دارد.

References

1. Hattori H, Takeshi K, Tohru E, Eiji S, Takayuki F,Sadao T, et al. Association of Coronary Heart Disease with Pre-HDL Concentrations in Japanese Men. Clin Chem 2004; 50:3598-95.
2. Oram John F. HDL Apolipoproteins and ABCA1: Partners in the Removal of Excess Cellular cholesterol. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:720-7.
3. Lewis Gary F and Rader Daniel J. New Insights into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol transport. Circ Res 2005; 96:1221-32.
4. Wang N, Silver DL, Thiele C, Tall AR.. ATP-binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) Functions as a Cholesterol Efflux Regulatory Protein. The Journal of Biological Chemistry 2001; 276: 23742-7.
5. Knight B,L. ATP-binding cassette transporter A1: Regulation of cholesterol efflux. Biochemical Society Transactions 2004; 32:124-7.
6. Yancey P, Bortnick A, Kellner-Weibel G, De la M, Phillips M, Rothblat G. Importance of different pathways of cellular cholesterol Efflux. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:712-19.
7. Navab M, Judith B, Ganesamoorthy S, Susan H, Andrew W, Brian J, et al. HDL and inflammatory response induced by LDL drived oxidized phospholipids. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21:481-8.
8. Khalil MF, Wagner WD, Goldberg IJ. Molecular Interactions Leading to Lipoprotein Retention and the Initiation of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 2211-8.
9. Sahoo D, Trischuk C, Chan T, Drover V, Ho S, Samuel H, et al. ABCA1dependent lipid efflux to apolipoprotein A-I mediates HDL particle formation and decreases VLDL secretion from murine hepatocytes. J Lipid Res 2004; 45:1122-31.
10. Rye K, Philip J. Barter. Formation and Metabolism of Prebeta-Migrating, Lipid-Poor ApolipoproteinA-I. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 24:421-8.
11. Hovingh G, Van Wijland, Brownlie A, Bisoendial R, Hayden M, Kastelein J,et al. The role of the ABCA1 transporter and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia. J Lipid Res 2003; 44:1251-5.
12. Tall A, Jiang X, Luo Y, Silver D. 1999 George Lyman Duff Memorial Lecture. Lipid Transfer Proteins, HDL Metabolism and Atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1185-8.
13. Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis. Role of Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. Arterioscle Thromb Vasc Biol 2001; 21:13-27.
14. Olchawa B, Kingwell B, Hoang A, Schneider L, Miyazaki O, Nestel P, et al. Physical fitness and reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:1087-91.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]

15. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. Nat Genet 1999; 22: 336–45.
16. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. Nat Genet 1999; 22:347–51.
17. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. Nat Genet 1999; 22:352–5.
18. Lawn R, Wade D, Garvin M, Wang X, Schwartz K, Porter J,et al. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. J Clin Invest 1999; 104:R25–31.
19. Basso F, Freeman L, Knapper C, Remaley A, Stonik J, Neufeld E, et al. Role of the hepatic ABCA1 transporter in modulating intrahepatic cholesterol and plasma HDL cholesterol concentrations. Journal Lipid Res 2003; 44:296-302.
20. Orsó E, Broccardo C, Kaminski W.E, Böttcher A, Liebisch G, Drobnik W, et al. Transport of lipid from Golgi to plasma membrane is defective in tangier disease patient and ABCA1 deficit mice. Nat Genet 2000; 24:192-6
21. Schreyer S, Hart L , Attie A. Hypercatabolism of lipoprotein-free apolipoprotein A-I in HDL-deficient mutant chicken. Arterioscler Thromb 1994; 14:2053-9.
22. Singaraja R, Fievet C, Castro G, James E, Hennuyer N, Clee S, et al. Increased ABCA1 activity protects against atherosclerosis. J Clin Invest 2002; 110: 35-42.
23. Knight B. ATP-binding cassette transporter A1: regulation of cholesterol efflux. Biochem Soc Trans 2004; 32:124-7.
24. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Journal Lipid Res 2001; 42:1007-17.
25. Ragozin S, Niemeier A, Laatsch A, Loeffler B, Merkel M, Beisiegel U, et al. Knockdown of hepatic ABCA1 by RNA interference decreases plasma HDL cholesterol levels and influences postprandial lipemia in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:1433-8.
26. Srivastava N. ATP binding cassette transporter A1 – key roles in cellular lipid transport and atherosclerosis. Mol Cell Biochem 2002; 237:155-64.
27. Durstine J, Grandjean P, Davis P, FergusonM, Alderson N, DuBose K. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. Sports Med 2001; 31:1033–62.
28. Brites F, Verona J, De Geitere C, Fruchart J, Castro G, Wikinski R. Enhanced Cholesterol Efflux Promotion in Well-Trained Soccer Players. Metabolism 2004; 10:1262-7.
29. Wilund K, Colvin P, Phares D, Goldberg A, Hagberg JM. The Effect of Endurance Exercise Training on Plasma Lipoprotein AI and Lipoprotein AI: AII Concentrations in Sedentary Adults. Metabolism 2002; 51:1053-60.
30. Sviridov D, Kingwell B, Hoang A, Dart A, Nestel P. Single session exercise stimulates formation of prebeta1-HDL in leg muscle. J Lipid Res 2003; 44: 522-6.
31. Cumhur KILINÇ, Zübeyr YAGMUR, Kurtulus YILMAZ, Üçler KISA. The Effects of Exercise and Smoking on Serum Lecithin: Cholesterol Acyltransferase Activity in Young Men. Turk J Med Sci 2000 ; 30: 161-6.
32. Tsopanakis C, Kotsarellis D, Tsopanakis A. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity in elite athletes from selected sports. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1988; 58:262-5.
33. Ghanbari-Niaki A, Mehdi Khabazian B, Hossaini-Kakhak A, Rahbarizadeh F, Hedayati M. Treadmill exercise enhance ABCA1 expression in rat liver. Biochem Biophys Res Commun 2007; 5; 361:841-6.
34. Kannel WB, Belanger A, D'Agostino R, Israel I. Physical activity and physical demand on the job and risk of cardiovascular disease and death: The Framingham Study. Am Heart J 1986; 112:820-5.
35. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma Lipoproteins. N Engl J Med 2002; 347:1483–92.
36. Brewer Bryan H. Increasing HDL cholesterol levels. N Engl J Med 2004; 15:1491-4
37. Singaraja RR, Brunham LR, Visscher H, Kastelein JJ and Hayden MR. Efflux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1322-32.
38. Joyce C, Freeman L, Brewer HB, and Santamaina-Fojo S. Study of ABCA1 function in transgenic mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:965-71.
39. Vaisman BL, Lambert G, Amar M, Joyce C, Ito T, Shamburek RD, et al. ABCA1 overexpression leads to hyperalphalipoproteinemia and increased biliary cholesterol excretion in transgenic mice. J Clin Invest 2001; 108:303–309.
40. Cavelier LB, Qui Y, Bielicki JK, Afzal V, Cheng J-F, Rubin EM. Regulation and activity of the human ABCA1 gene in transgenic mice. J Biol Chem 2001; 276:18046–51.
41. Singaraja RR, Bocher V, James ER, Clee SM, Zhang LH, Leavitt BR, et al. Human ABCA1 BAC transgenic mice show increased high density lipoprotein cholesterol and apoAI-dependent efflux stimulated by an internal promoter containing liver X receptor response elements in intron 1. J Biol Chem 2001; 276:33969–79.
42. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21:1226-32.
43. Thompson PD, Yurgalevitch SM, Flynn MM, Zmuda JM, Spannaus-Martin D, Saritelli A,et al. Effect of prolonged training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. Metabolism 1997; 46:217-23.
44. Leon AS, Rice T, Mandel S, Després JP, Bergeron J, Gagnon J, et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. Metabolism 2000; 49:513-20.
45. Kishali NF, Imamoglu O, Kaldirimci M, Akyol P, Yildirim K. Comparison of lipid and lipoprotein values in men and women differing in training status. Int J Neurosci 2005; 115:1247-57.
46. Wilund KR, Colvin PL, Phares D, Goldberg AP, Hagberg JM. The Effect of Endurance Exercise Training on Plasma Lipoprotein AI and Lipoprotein AI: AII Concentrations in Sedentary Adults. Metabolism 2002; 51:1053-60.
47. Grandjean PW, Crouse SF, O'Brien BC, Rohack JJ, Brown JA. The effects of menopausal status and exercise training on serum lipids and the activities of intravascular enzymes related to lipid transport. Metabolism 1998. 47: 377-83.
48. Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, Lowe RC, Rohack JJ, Green JS. Effects of training and a single session of exercise on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic men. J Appl Physiol 1997; 83. 2019-28.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]

49. Asztalos BF, Roheim PS, Milani RL, Lefevre M, McNamara JR, Horvath KV, et al . Distribution of ApoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2670–6.
50. Curtiss LK, Valenta DT, Hime NJ, Rye KA. What Is So Special About Apolipoprotein AI in Reverse Cholesterol Transport? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26; 12-9.
51. Jafari M, Leaf DA, MacRae H, Kasem J, O'Conner P, Pullinger C, et al. The Effects of Physical Exercise on Plasma Prebeta-1 High-DensityLipoprotein. Metabolism 2003; 52: 437-42.
52. Gupta AK, Ross EA, Myers JN, Kashyap ML. Increased reverse cholesterol transport in athletes. Metabolism 1993; 42: 684–90.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]

Original Article

The Effect of Short Term Endurance Training on the Expression of Hepatic ABCA1 and Reverse Cholesterol Transport in Male Wistar Rats

Khabazian B[1], Ghanbari-Niakki A[2], Hosseini-Kakhk A[3], Rahbarizadeh F[4], Hedayati M[5], Jabari Noghabi M[6]
[1]Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, [2]Faculty of Physical education and Sport Sciences, Mazandaran University, [3]Sabzevar Tarbiat Moallem University, [4]Department of Biotechnology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, [5]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, [6]Mashhad Ferdosi University, Mashhad, I.R.Iran
e-mail:khabazian@ut.ac.ir
Received: 31/03/2009 **Accepted**: 03/07/2009

Abstract

Introduction: The Reverse Cholesterol Transport (RCT) process consists of removing excess cholesterol and phospholipids from peripheral cells to liver to exert as bile. This process consists of removing excess cholesterol by ABCA1 transporter to the Apolipoprotein A-I to form PreBeta HDL, which is then converted to spherical HDL by the action of LCAT enzyme. Previously we have shown that six weeks of endurance training has positive effects on expression of ABCA1. In the present study, we investigate the effect of short term endurance training on ABCA1 expression and other factors in RCT such as Apolipoprotein A-I, Prebeta HDL, LCAT activity and HDL-C concentration. Materials and Methods: Twenty-eight male wistar rats were subjected to endurance training treadmill running for 3 weeks, 5 days a week, 90 min with 26 m/min during each training session. Results: Expression of hepatic ABCA1 was clearly evident following the 3 weeks of endurance training. The concentration of Apo A-I did not change because of endurance training but the results showed significant increases in PreBeta HDL (P=0/01), LCAT activity (P=0/04) and HDL-C concentration (P=0/004). Conclusions: The results of this study clearly show that 3 weeks of endurance training with moderate intensity can improve the RCT process and has a positive effect in prevention of arteriosclerosis.

Keywords: ABCA1, Reverse cholesterol transport, HDL-C, Endurance training

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-10-27]