مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین شنا بر بیان ژن‌های CYP17A1 و CYP19A1 در بافت تخمدان رت‌های ویستار سالم

نویسندگان:

مریم‌السادات میری[۱]، امین اله بهاء الدینی[۲]، مریم کوشکی جهرمی*[۳]، فرهاد دریانوش[۳]، فیروزه غلام پور[۲]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بین‌الملل، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.1, Spring 2018

چکیده:

مقدمه: آنزیم‌های CYP17A1 و CYP19A1 پروتئین‌های کلیدی در ساخت و تنظیم هورمون‌های استروئیدی مانند کورتیزول، تستوسترون و استروژن هستند که تأثیر فعالیت ورزشی بر این دو پروتئین مهم در بافت تخمدان هنوز بررسی نشده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرین شنا بر بیان ژن‌های CYP17A1 و CYP19A1 در بافت تخمدان رت‌های ویستار سالم می‌باشد.

روش کار: ۲۰ سر موش صحرایی سالم ماده دوماهه از نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰±۱۸۰ گرم انتخاب و به روش تصادفی به دو گروه، تمرین (۱۰ سر) و کنترل (۱۰ سر) تقسیم شدند. گروه تمرین ۵ روز در هفته به مدت ۶ هفته به تمرین شنا پرداختند. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون آماری یو من- ویتنی استفاده شد.

یافته‌ها: افزایش معناداری در بیان ژن پروتئین‌های CYP17A1 و CYP19A1 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (P = ۰/۰۵۰).

نتیجه‌گیری: با توجه به نقش پروتئین‌های CYP17A1 و CYP19A1 در ساخت هورمون‌های استروئیدی، شش هفته تمرین ورزشی شنا احتمالاً می‌تواند یک مداخله مهم و غیر دارویی برای درمان اختلال‌های تخمک‌گذاری و ناباروری باشد.

واژگان کلیدی: CYP17A1، CYP19A1، تمرین شنا، بافت تخمدان

Pars J Med Sci 2018;16(1):16-23

مقدمه:

ناباروری از طرف سازمان جهانی بهداشت به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشت عمومی مطرح است؛ به‌گونه‌ای که حدود ۸۱ میلیون نابارور در سراسر دنیا وجود دارند. ناباروری مشکلی است که ۱۰ تا ۱۵ درصد زنان مبتلابه آن بوده و شایع‌ترین منشأ زنانه آن اختلال تخمک‌گذاری (۳۵ تا ۴۰ درصد) است. ناباروری یک اختلال چندعاملی در سیستم تولیدمثل است [۱].

از پروتئین‌های بسیار مهم در تنظیم و ساخت هورمون‌های استروئیدی سیتوکروم‌های P450 هستند. این سیتوکروم‌ها یکی از بزرگ‌ترین پروتئین‌های آنزیمی هستند که کد آن به نام CYP تقریباً در تمام ژنوم پیداشده است. در ژنوم انسان، ژن P450s را به ۱۸ خانواده و ۴۲ زیر خانواده تقسیم کرده‌اند [۲]. پروتئین‌های این سیتوکروم به‌طورکلی به‌عنوان مونواکسیژناز هستند که کاتالیزی برای بسیاری از واکنش‌های درگیر در متابولیسم داروها و سنتز کلسترول، استروئیدها و دیگر چربی‌ها است [۳]. از این خانواده شش پروتئین در سنتز استروئید شرکت دارند. کاتالیزهای CYP11A1، در سنتز پرگنولون نقش دارند. CYP17A1 برای بیوسنتز کورتیزول، تستوسترون و استروژن موردنیاز است و

* نویسنده مسئول، نشانی: شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی، بخش علوم ورزشی.

تلفن تماس: ۰۷۱۳۶۱۳۴۶۶۶ پست الکترونیک:koushkie53@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۱ اصلاح: ۱۳۹۷/۱/۲۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱۸

CYP19A1 استروئیدهای آندروژنی را به استروژن تبدیل می‌کند. CYP11B2، CYP21A1 و CYP21A2 نیز در مراحل شکل‌گیری کورتیکوسترون و آلدوسترون درگیر می‌شوند. می‌توان گفت مهم‌ترین آن‌ها دو پروتئین CYP17A1 و CYP19A1 است [۴]. سیتوکروم P45017A1 همچنین به‌عنوان استروئید α۱۷– مونوکسیژیناز، α۱۷–هیدروکسیلاز، ۱۷–۲۰ لیاز یا ۱۷–۲۰ دسمولاز نیز نامیده می‌شود؛ آنزیمی از نوع هیدروکسیلاز که در انسان توسط ژن CYP17A1 در کروموزوم ۱۰ (بر روی کروموزوم ۱۰q۲۴/۳) کدگذاری می‌شود. این ژن ۵۷/۴ کیلو دالتون وزن و در همه‌جا و در بسیاری از بافت‌ها و انواع سلول حاضر مخصوصاً بافت گناد بیان می‌شود [۵]. فعالیت α۱۷–هیدروکسیلاز از CYP17A1 برای تولید گلوکوکورتیکوئیدها همچون کورتیزول موردنیاز است، اما هر دو فعالیت‌های هیدروکسیلاز و ۱۷–۲۰–لیاز از CYP17A1 برای تولید هورمون جنسی مردانه و استروژن با تبدیل α۱۷–هیدروکسی‌پرگننولون به دهیدرواپی اندروسترون (DHEA) احتیاج است [۶].

CYP19A1 یک عضو از سوپرخانواده سیتوکروم P450 است که با عنوان‌های آروماتاز، استروژن سنتتاز یا استروژن سنتاز نیز نامیده می‌شود، یک آنزیم مسئول مهم در بیوسنتز استروژن است. در انسان، ژن CYP19A1 در کروموزوم 15q21.1 واقع‌شده است که آنزیم آروماتاز را کد می‌کند. این ژن دارای ۹ اگزون‌های کد کننده و اگزون غیر کد کننده جایگزین است که بیان خاص بافت را تنظیم می‌کنند. به‌طور خاص، آروماتاز (CYP19A1) مسئول حلقوی سازی از آندروژن به استروژن است [۷].

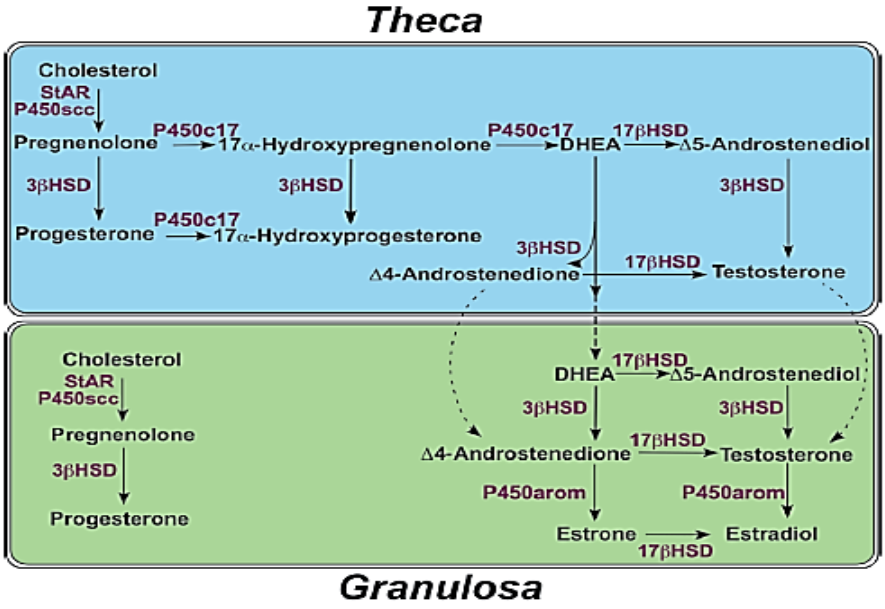
در بحث فیزیولوژی و مسیرهای سلولی و مولکولی سنتز استروئیدهای جنسی مسیر اصلی در تخمدان است. در فولیکول تخمدان انسان، بیوسنتز آندروژن در درجه اول در سلول‌های تکا در پاسخ به گنادوتروپین هیپوفیز، هورمون LH رخ می‌دهد. آندروژن‌های مشتق شده از سلول‌های تکا به سلول‌های گرانولوزا تخمدانی می‌رسند، درحالی‌که در بیوسنتز استروژن در پاسخ به هورمون FSH در فولیکول غیر لوتئینه‌شده (Non-luteinized)و در پاسخ به LH در فولیکول لوتئین‌شده (luteinized)می‌باشد. هر دو (FSH و LH) عمدتاً از طریق چرخه AMP/پروتئین کیناز–A (AMP/protein kinase A) سیگنالینگ پس از گیرنده-post) (receptor signaling عمل می‌کنند. گزارش‌های متعددی از سیگنال‌های پاراکراین و اتوکراین شامل هورمون‌ها، فاکتورهای رشدی و سیتوکین‌ها برای تنظیم فشار و بیوسنتز آندروژن گزارش‌شده است [۸]. سلول‌های تکا یک سیتوکروم P450 با فعالیت α۱۷–هیدروکسیلاز و ۱۷،۲۰–لیاز (P450c17؛ کدگذاری شده توسط ژن CYP17) را نشان می‌دهد که آنزیم محدودکننده سرعت موردنیاز برای بیوسنتز آندروژن است. P450c17، یک آنزیم تک سیگنال با فعالیت‌های α۱۷– هیدروکسیلاز و ۱۷،۲۰– لیاز برای تبدیل پرگننولون به ۱۷– هیدروکسی پرگننولون (17OHP5)، دهیدرواپی اندروسترون (DHEA) و Δ5– آندرواستاندیول و برای تبدیل پروژسترون به α۱۷– هیدروکسی پروژسترون (17OHP4) لازم است (شکل ۱) [۹].

تخمدان‌ها منبع اصلی آندروژن بیش‌ازحد در PCOS هستند. استروئیدهای تخمدانی توسط سلول‌های تکا و گرانولوزا تولید می‌شوند (شکل ۲). LH باعث تحریک سلول‌های تکا می‌شود تا آندروستندیون را از کلسترول تولید کند. این عمل با استفاده از آروماتاز (CYP19) وابسته به FSH در سلول‌های گرانولوزا به استروژن تبدیل می‌شود. درواقع، هر مولکول استروژن از یک مولکول آندروژن حاصل می‌شود[۱۰] .

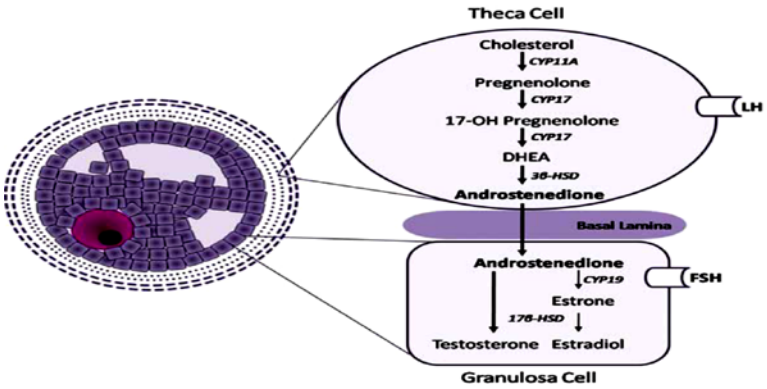
فعالیت ورزشی با تحریک هیپوتالاموس و ترشح هورمون رها کننده GnRH و ترشح LH از غده هیپوفیز منجر به انتقال کلسترول می‌شود؛ بنابراین، کلسترول توسط آنزیم CYP11A1 تبدیل به پرگننولون شده و توسط آنزیم CYP17A1 به ۱۷– هیدرو کسلی و درنهایت منجر به ساخت هورمون‌های استروئیدی می‌شود [۱۱]. فعالیت ورزشی از طریق کاهش چربی شکمی، قند خون، چربی خون و کاهش مقاومت به انسولین، باعث بهبود در بی‌نظمی قاعدگی، تخمک‌گذاری، مورفولوژی تخمدان‌ها و باروری می‌شود. برنامه‌های تمرینی ورزشی مختلفی با اثرات متفاوت درروند بهبودی این بیماری نقش دارند [۱۲]. تمرینات ورزشی با بهبود حساسیت به انسولین، موجب کاهش آندروژن تخمدانی و نرمال‌سازی رشد فولیکول می‌شود که این امر باعث‌ترمیم عملکرد تخمدان‌ها و تخمک‌گذاری بیشتر می‌شود. همچنین تمرینات ورزشی باعث بهبود در ترکیب بدن و کاهش وزن در بیمارانی می‌شود که اختلال تخمک‌گذاری دارند [۱۳]. در پژوهشی بارون و همکاران فعالیت ورزشی استقامتی را برای تنظیم CYP17A1 و تحریک بیوسنتز تستوسترون بررسی کردند. نتایج بررسی افزایش این پروتئین در ورزش استقامتی تنها را نشان داد. بیان CYP17A1 در گروه ورزش نسبت به گروه کم‌تحرک بالاتر بود [۱۴]. در مطالعه‌ای در موش‌های صحرایی نری که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرارگرفته بودند کاهش بیان پروتئین‌ها و آنزیم‌های دخیل در مسیر ساخت استروئیدها از قبیل CYP17A1 رخداده بود. در مدل‌های ماده نیز کاهش میزان mRNA گیرنده آندروژن، CYP17A1 و CYP19A1 گزارش شد [۱۵، ۱۶].

اصلاح شیوه زندگی شامل فعالیت ورزشی، تغییرات رژیم غذایی (محدودیت کالری و تغییر رژیم غذایی)، کاهش وزن و رفتاردرمانی به‌عنوان خط اول درمان می‌تواند نقش مهمی در بهبودیافته‌های بالینی و هورمونی زنان داشته باشد. ازاین‌رو

شناختن مسیرهای سلولی جدید درگیر در بافت تخمدان زنان مانند بیان CYP17A1 و CYP19A1 که در سنتز استروئید و برای بیوسنتز کورتیزول، تستوسترون و استروژن موردنیاز است می‌تواند بسیار برای روش‌های درمانی مفید باشد؛ بنابراین، هدف از انجام پژوهش حاضر تأثیر تمرین شنا بر بیان ژن‌های مذکور در بافت تخمدان رت‌های ویستار سالم بود.



شکل ۱: شماتیکی از مسیر بیوسنتز استروئیدی تخمدان



شکل ۲: استروئیدوژنز تخمدان در سلول‌های تکا و گرانولوزا

روش کار:

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به‌صورت گروه آزمایش و کنترل انجام‌گرفته است. در این پژوهش، ۲۰ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰±۲۱۰ گرم انتخاب و به روش تصادفی به دو گروه آزمایش (۱۰ سر) و گروه کنترل (۱۰ سر) تقسیم شدند. این حیوانات از انسیتو رازی تهران خریداری و در قفس‌های پلی‌کربنات (هر قفسه ۴ سر) که در شرایط کنترل‌شده محیطی با میانگین دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد بود و رطوبت هوا ۴۵ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت با دسترسی کنترل‌شده به آب و غذا ویژه حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. برنامه تمرینی پژوهش حاضر شامل شنا کردن موش‌های گروه تمرین به مدت ۶ هفته و پنج بار در هفته بود. تمرین ورزشی در آب در روز اول ۱۰ دقیقه بود که این مدت با افزایش پنج دقیقه روزانه به زمان تمرین در هفته دوم به ۶۰ دقیقه رسید. زمان ۶۰ دقیقه تا پایان هفته ششم ثابت بود. اضافه‌بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام شد که در هفته‌های سازگاری تمرین ثابت و در هفته‌های دیگر با ثابت

ماندن زمان ۶۰ دقیقه سرعت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه و قدرت جریان آب نیز متناسب با آن افزایش یافت [۱۷]. در این مدت، گروه کنترل هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، حیوانات با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی (کد اخلاقی ir.sums.rec.1396.s566 مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز) با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش و قربانی شدند. سپس، بافت تخمدان جدا و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد برای سنجش آزمایشگاهی موردنظر نگهداری شد. برای استخراج RNA و cDNA، حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت تخمدان به‌صورت جداگانه جهت استخراج total RNA به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent هموژن شد. به‌منظور برداشتن اجزاء پروتئینی، محصول حاصل در ۴ درجه سانتی‌گراد، ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس به نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفروم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به‌شدت تکان داده شد. محصول در ۴ درجه سانتی‌گراد، ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. سپس بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در ۴ درجه سانتی‌گراد، ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ میکرو لیتر آب RNAS-Free حل شد. غلظت RNA موردسنجش واقع (Eppendorf, Germany) و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. سنتز cDNA با استفاده از یک میکروگرم از RNA و با به‌کارگیری Random hexamer primer و آنزیم transcriptase Mmulv Reverse انجام گرفت. سپس برای اندازه‌گیری میزان بیان mRNA پروتئین‌های CYP17A1 و CYP19A1 از روش کّمی Real time-PCR با به‌کارگیری Primix syber green II استفاده شد (Applied USA Bio systems). مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میکرو لیتر و هر واکنش به‌صورت تکراری انجام گرفت. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌های CYP17A1 و CYP19A1 در بانک ژنی NBCI و توسط شرکت ماکروژن (Macrogen Inc., Seoul, Korea) انجام شد. توالی پرایمرهای مورداستفاده در جدول ۱ گزارش‌شده است. برنامه دمایی مورداستفاده در Real time-PCR شامل ۹۵ به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل) بود. میزان بیان ژن‌های موردنظر با روش 2-Δ ΔCT اندازه‌گیری شد. برای اطمینان از اختصاصی عمل کردن پرایمرها بخشی از مسترمیکس با PCR معمولی اجرا و محصول بر روی ژل آگاروز برده می‌شد و در صورت نیاز نیز برای تعیین توالی ارسال می‌شد. در این پژوهش تمامی داده‌ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد بیان‌شده‌اند. به‌منظور تأیید نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف– اسمیرنوف استفاده شد. با توجه به نداشتن توزیع نرمال در دو گروه از روش آماری نا پارامتریک یو من–ویتنی استفاده شد. در این پژوهش پس از جمع‌آوری داده‌ها، تجزیه‌وتحلیل آن‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

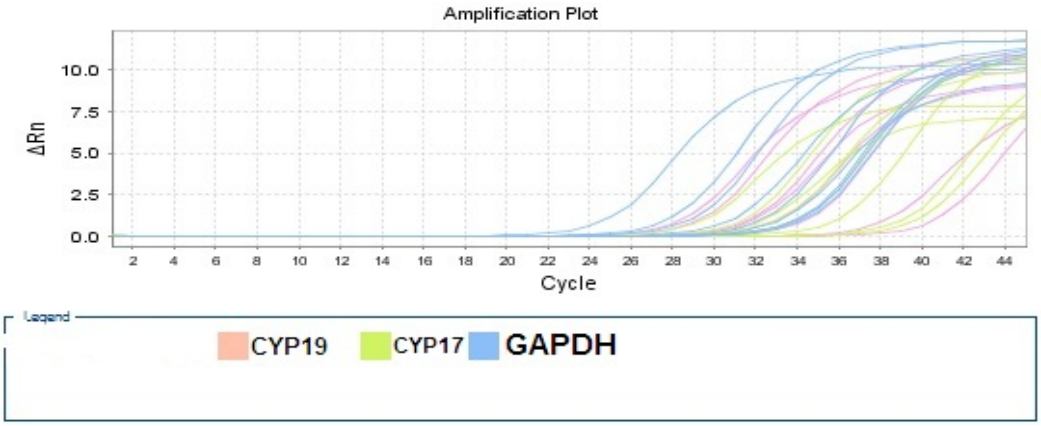
جدول ۱: توالی پرایمری استفاده‌شده در پژوهش حاضر

Genes	Primer sequence	Gene Bank
CYP17A1	For: 5′ACTGAGGGTATCGTGGATGC-3′ Rev: 5′ TCGAACTTCTCCCTGCACTT-3′	AH002175.2
CYP19A1	For:5′GGAAATCCACACTGTTGTTGG-3′ Rev:5′TGAAGTTTTCCACCACTTTCAA-3′	NM_017085.2

یافته‌ها:

در ابتدا یافته‌های حاصل از بیان ژن شکل ۳ با استفاده از آزمون کولموگروف– اسمیرنوف نرمال بودن داده‌ها بررسی شد و به علت غیر نرمال بودن از آزمون آماری ناپارامتریک یو من–ویتنی استفاده شد. با توجه به جدول ۲ تفاوت معناداری در وزن گروه کنترل وجود ندارد (P=۰/۴۶)؛ اما این تفاوت وزن در گروه تمرین معنادار است (P=۰/۰۲۱). از طرفی بین وزن گروه کنترل و گروه تمرین در هفته اول (P=۰/۸۴) و وزن گروه کنترل و گروه تمرین در هفته ششم (P=۰/۶۹) تفاوت معناداری وجود ندارد.

با توجه به جدول ۳ نتایج آماری برای بررسی آنزیم‌های CYP17A1 و CYP19A1، تفاوت معناداری را بین دو گروه کنترل و تمرین به دنبال ۶ هفته تمرین شنا در بافت تخمدان موش‌های صحرایی ماده سالم نژاد ویستار نشان داد (P≤۰/۰۵۰).



شکل ۳ : میزان بیان ژن‌های cyp17, cyp19

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار وزن در آزمودنی‌های تحت بررسی

متغیر	گروه	هفته	Mean±SD	P	کنترل و تمرین (P)
وزن	کنترل	اول	۲۲۵/۰۰±۱۸/۱۵	۰/۴۶	۰/۸۴
		ششم	۲۳۳/۲۰±۱۹/۹۱		
	تمرین	اول	۲۲۹/۴۰±۴/۷۲	۰/۰۲۱	۰/۶۹
		ششم	۲۳۹/۸۰±۳/۷۰		

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار بیان ژن‌ها در گروه‌های تحت بررسی

متغیر	گروه	Mean±SD	P
CYP17A1	کنترل	۱/۰۰±۰/۲۰	۰/۰۵۰
	تمرین	۱/۱۷±۰/۲۰	
CYP19A1	کنترل	۱/۰۰±۰/۲۰	۰/۰۵۰
	تمرین	۱/۱۵±۰/۲۰	

بحث:

نتایج پژوهش تفاوت معناداری را بین گروه‌های کنترل و تمرین در بیان ژن پروتئین‌های CYP17A1 و CYP19A1 نشان داد. گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شاهد افزایش معناداری در بیان این ژن بود.

نقش و عملکرد پروتئین‌های CYP17A1 و CYP19A1 در علوم پزشکی موردمطالعه قرارگرفته است و نقش آن برای ساخت هورمون‌های استروئیدی شرح داده‌شده است؛ اما تاکنون مطالعات بسیار اندکی برای بررسی فعالیت ورزشی و نقش عملکردهای پروتئین‌های مذکور در بافت تخمدان انجام‌شده است. شایان‌ذکر است که پژوهشگران تاکنون مطالعه‌ای که به‌طور هم‌زمان در راستای تأثیر فعالیت ورزشی بر پروتئین‌های یادشده در بافت تخمدان باشد مشاهده نکرده‌اند.

بارون و همکاران در پژوهشی به بررسی فعالیت ورزشی استقامتی همراه با مکمل اسید لینولئیک کونژوگه (CLA) برای تنظیم CYP17A1 و تحریک بیوسنتز تستوسترون اقدام کردند. فعالیت ورزشی از ۱۵ دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه در هفته ششم رسید که پروتکل تمرین دویدن بر روی تردمیل بود. در این پژوهش مشاهده شد که مکمل CLA منجر به تنظیم بالای mRNA پروتئین CYP17A1 و بیان بالای پروتئین CYP17A1 می‌شود. همچنین تمرینات استقامتی همراه با مکمل CLA منجر به تنظیم بالای mRNA پروتئین CYP17A1 و بیان بالای پروتئین CYP17A1 و افزایش پروتئین CYP17A1 در ورزش استقامتی تنها شد. بیان CYP17A1 در گروه ورزش نسبت با گروه کم‌تحرک بالاتر بود [۱۱]. نتایج پژوهش بارون و همکاران با نتایج پژوهش حاضر در یک راستا می‌باشد زیرا در هر دو پژوهش فعالیت ورزشی (باوجود تفاوت در فعالیت ورزشی) منجر به افزایش سطوح CYP17A1 شده است. این نتایج نشان‌دهنده این مطلب است که فعالیت ورزشی با تنظیم بیوسنتز هورمون‌های تستوسترون و استرادیول از طریق پروتئین‌های کلیدی مانند CYP17A1 می‌تواند نقش بسیار مهمی در فرآیند تخمک‌گذاری

داشته باشد. از نکات مهم دیگر پژوهش بارون و همکاران می‌توان به این مطلب اشاره داشت که مصرف مکمل نیز توانسته سطوح CYP17A1 را افزایش دهد. از طرفی دیگر فعالیت ورزشی نیز سطوح CYP17A1 را افزایش داده است که می‌توان نتیجه گرفت فعالیت ورزشی می‌تواند یک عامل غیرتهاجمی برای افرادی باشد که نمی‌توانند از داروها استفاده کنند؛ علاوه بر این مزیت، تمرینات ورزشی با کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت انسولینی، موجب کاهش آندروژن تخمدانی و نرمال‌سازی رشد فولیکول می‌شوند. نقش و تأثیر فعالیت ورزشی در عملکرد تخمدان‌ها و تخمک‌گذاری بسیار حائز اهمیت است زیرا مشخص‌شده است که تمرینات ورزشی علاوه بر تنظیم سطوح بافت چربی منجر به تنظیم آنزیم‌های کلیدی و کوفاکتورهای پروتئینی بسیار مهمی در ساخت هورمون‌های استروئیدی (استروژن، استرادیول، تستسترون، آلدسترون و ...) می‌شود [۱۳، ۱۸].

همچنین چند مطالعه دیگر به بررسی نقش پروتئین‌های CYP17A1 و CYP19A1 در افراد بیمار مانند افراد مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته‌اند. در پژوهشی بنریک و همکاران به بررسی اثر مکمل رسوراترول همراه با فعالیت ورزشی هوازی برای بهبود عملکرد تولیدمثلی و متابولیک در موش‌های ماده مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداختند. فعالیت ورزشی شامل ۵ هفته دویدن در ویل مخصوص جوندگان بود که موش‌ها به‌صورت آزادانه ورزش می‌کردند. در این مطالعه سطوح ژن CYP17A1 اندازه‌گیری شد. سطوح این ژن در گروه فعالیت ورزشی نسبت به دیگر گروه‌ها افزایش‌یافته بود؛ اما این افزایش CYP17A1 معنادار نبود [۱۹]. نتایج پژوهش بنریک و همکاران با نتایج پژوهش حاضر هم‌راستا نمی‌باشد زیرا سطوح پروتئین CYP17A1 در پژوهش حاضر افزایش معناداری یافته است. از عوامل مهم می‌توان به نوع آزمودنی‌ها اشاره کرد زیرا که در پژوهش بنریک و همکاران آزمودنی‌ها بیمار و مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و در پژوهش حاضر آزمودنی‌ها سالم بودند. همچنین نوع فعالیت ورزشی نیز متفاوت می‌باشد؛ فعالیت ورزشی پژوهش بنریک و همکاران به‌صورت اختیاری بود که موش‌ها بر اساس میل خود فعالیت ورزشی رو انجام می‌داد اما در پژوهش حاضر فعالیت ورزشی اجباری بود که موش‌ها در استخر به فعالیت ورزشی شنا می‌پرداختند؛ بنابراین متخصصان فیزیولوژیست‌های ورزشی به دنبال راه‌حلی مناسبی از طریق درمان این بیماری از طریق فعالیت ورزشی هستند.

همچنین محققان حاضر تاکنون مطالعه‌ای که تأثیر فعالیت ورزشی بر عملکردهای CYP19A1 در بافت تخمدان را بررسی کرده باشند مشاهده نکرده‌اند؛ اما در پژوهشی بالینی، یو و همکاران به بررسی میتلاسیون پروموتور ژن CYP19A1 در بیماران مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداختند. این محققان مشاهده کردند که مقادیر این ژن در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل بسیار پایین است. با توجه به نتایج این پژوهش و سرکوب شدن بیان CYP19A1 در تخمدان افراد مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ممکن است CYP19A1 نقش کلیدی در پاتوژنز PCOS بازی کند [۲۰].

در یک مطالعه آقایی و همکاران به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان آنزیم‌های CYP19 در تخمدان‌های پلی‌کیستیک ناشی از استروئید موش‌های ماده صحرایی پرداختند. فعالیت ورزشی شامل دو نوع تمرین اختیاری بر روی چرخ گردان به مدت ۴ ساعت در روز و ۸ هفته انجام شد. تمرین اجباری بر روی تردمیل به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه (۱۰ دقیقه) شروع و به ۲۸ متر بر دقیقه (۶۰ دقیقه) در هفته هشتم رسید. نتایج افزایش معناداری را در هر دو گروه تمرین نسبت به گروه کنترل نشان داد. نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش حاضر در یک راستا می‌باشد؛ بنابراین، با توجه به نتایج پژوهش حاضر و نتایج پژوهش آقایی و همکاران فعالیت ورزشی می‌تواند عامل بسیار مهمی برای افزایش مقدار و تنظیم مثبت این آنزیم در افراد PCOS شود. درنهایت فعالیت ورزشی با افزایش مقادیر آنزیم CYP19 می‌تواند کاهش تولید استرادیول را در افراد PCOS برطرف کند [۲۱].

نتایج مطالعات نشان داده است که کاهش بیان CYP17A1 و CYP19A1 در سلول‌های تکای افراد بالغ تعادل آندروژن/استروژن درون فولیکولی را به هم می‌ریزد و باعث پایداری و عدم تکامل فولیکول‌ها می‌شود [۱۰]. این در حالی است که نتایج پژوهش حاضر در پی انجام فعالیت ورزشی منجر به افزایش میزان پروتئین CYP19A1 شده است. این افزایش می‌تواند در تنظیم و ساخت هورمون‌های استروئیدی بسیار حائز اهمیت باشد. فعالیت بدنی منظم، رژیم غذایی مناسب و کنترل وزن، اصول اساسی درمان اختلالات تخمک‌گذاری در افراد بیمار است. اگرچه استفاده از درمان‌های دارویی و به‌ویژه هورمون درمانی به دلیل اختلالات هورمون‌های جنسی می‌تواند در بهبود علائم این بیماری مؤثر باشد [۲۲، ۲۳].

نتیجه‌گیری:

درنهایت، فعالیت ورزشی منجر به افزایش میزان CYP17A1 و CYP19A1 در بافت تخمدان شده است که این افزایش می‌تواند در تعادل آندروژن/استروژن درون فولیکولی بسیار حائز اهمیت باشد و باعث پایداری و عدم تکامل فولیکول‌ها شود.

تشکر و قدردانی:

بدین‌وسیله از کلیه کسانی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع:

هیچ‌گونه تعارض منافع در اجرای این طرح وجود نداشته است.

References:

1. Omani Samani R, Sepidarkish M, Almasi Hashiani A. Relationship of body mass index with failure rate in assisted reproductive techniques in polycystic ovary syndrome infertile women; a retrospective cohort study. Iran J Obstet Gynecol Infertility 2015; 18(175):1-6.
2. Cavallari LH, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. Pharmacogenomics Pers Med 2011; 4:123.
3. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. Lancet 2015; 385(9984):2264-71.
4. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther 2013; 138(1):103-41.
5. Yadav R, Petrunak EM, Estrada DF, et al. Structural insights into the function of steroidogenic cytochrome P450 17A1. Mol cell endocrinol 2017; 441:68-75.
6. Udhane SS, Dick B, Hu Q, et al. Specificity of anti-prostate cancer CYP17A1 inhibitors on androgen biosynthesis. Biochem Biophys Res Commun 2016; 477(4):1005-10.
7. Kanda S, Tsuchiya N, Narita S, et al. Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival. Int J Cancer 2015; 136(1):74-82.
8. Wickenheisser J K, Nelson-DeGrave V L, McAllister J M. Human ovarian theca cells in culture. Trends Endocrinol Metab 2006; 17(2): 65-71.
9. Urbanek M, Woodroffe A, Ewens K G, et al.Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13. 2. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(12), 6623-6629.
10. Mannerås Holm L. Polycystic ovary syndrome-studies of metabolic and ovarian disturbances and effects of physical exercise and electro-acupuncture. 2010.
11. Gomes M, Freitas MJ, Fardilha M. Physical activity, exercise, and mammalian testis function: Emerging preclinical protein biomarker and integrative biology insights. OMICS 2015;19(9):499-511
12. Roessler KK, Birkebaek C, Ravn P, et al. Effects of exercise and group counselling on body composition and VO2max in overweight women with polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecological Scandinavica 2013; 92(3):272-7.
13. Esmaelzadeh Toloee MR, Afsharnezhad T, Yazdani F, et al. The effect of 8 weeks of resistance training on ovary morphology, glycemic control and body composition on women with polycystic ovary syndrome. Med J Mashhad Univ Med Sci 2015; 58(7):381-9.
14. Barone R, Macaluso F, Catanese P, et al. Endurance exercise and conjugated linoleic acid (CLA) supplementation up-regulate CYP17A1 and stimulate testosterone biosynthesis. PloS one 2013; 8(11): 79686.
15. Connolly F, Rae MT, Bittner L, et al. Excess androgens in utero alters fetal testis development. Endocrinol 2013; 154(5):1921-33.
16. Hogg K, McNeilly AS, Duncan WC. Prenatal androgen exposure leads to alterations in gene and protein expression in the ovine fetal ovary. Endocrinology 2011; 152(5):2048-59.
17. Shadmehr M, Anna A, Mehdi H, et al. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1α levels of neonatal lung. Tehran Univ Med Journal TUMS Publications 2012; 69(12):754-60.
18. Salehi Jahromi M, Ramezani Tehrani F, Zadeh-Vakili A. The Effects of Prenatal Excess Androgens Exposure on the Gene Expression. Iran J Endocrinol Metab 2016; 18(4):303-13.
19. Benrick A, Maliqueo M, Miao S, et al. Resveratrol is not as effective as physical exercise for improving reproductive and metabolic functions in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome. Evid Based Complement Alternat Med 2013;2013:964070.
20. Yu YY, Sun CX, Liu YK, et al. Promoter methylation of CYP19A1 gene in Chinese polycystic ovary syndrome patients. Gynecol Obstet Invest 2013; 76(4):209-13.
21. Aghaie F, Khazali H, Hedayati M, et al. The effects of exercise on expression of CYP19 and StAR mRNA in steroid-induced polycystic ovaries of female rats. Int J Fertil Steril 2018 11(4), 298.
22. Gaeini A, Satarifard S, Mohamadi F, et al. Exercise on Ovarian Androgens and Body Composition of Women with Polycystic Ovary Syndrome. Armaghane danesh 2012; 17 (5):387-397.
23. Omani Samani R, Sepidarkish M, Almasi Hashiani A. Relationship of body mass index with failure rate in assisted reproductive techniques in polycystic ovary syndrome infertile women; a retrospective cohort study. Iran J Obstet Gynecol Infertility 2015; 18(175):1-6.

Original Article

The effect of swimming exercise on the expression of CYP17A1 and CYP19A1 genes in ovary tissue of healthy Wistar rats

Maryamosadat Miri [1], Aminollah Bahaoddini[2], Maryam Koushkie Jahromi[3] Farhad Daryanosh[3], Firouzeh Gholampour[2*]

Received: 2018/12/03 Revised: 2018/17/04 Accepted: 2018/8/05

1. Dept of exercise physiology, International division, Shiraz University, Shiraz, Iran
2. Dept of Biology, Shiraz University, Shiraz, Iran
3. Dept of Sport Sciences, School of Education& Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.1, Spring 2018

Pars J Med Sci 2018;16(1):16-23

Abstract:

Introduction:
CYP17A1 and CYP19A2 enzymes are key proteins in constructing and regulating steroid hormones such as cortisol, testosterone and estrogen. However, the effect of exercise on these two proteins in ovary tissue has not been investigated yet. The purpose of the present study was to investigate the effect of swimming training on CYP17A1 and CYP19A1 gene expression in ovary tissue of healthy Wistar rats.

Materials and Method:
Twenty two-month old healthy Wistar rats, with the mean weight of 180±20 g were selected and randomly divided into exercise (n=10) and control (n=10) groups. The exercise group performed swimming five days a week for six weeks. Meanwhile, the control group did not do any exercise at all. Mann-Whitney statistical test was used to analyze the data.

Results:
CYP17A1 and CYP19 gene expression increased significantly in the exercise group compared to the control group (P=0.05).

Conclusion:
Regarding the increased expression of CYP17 and CYP19 in ovary tissue after six weeks of swimming and the important role of these proteins in steroid hormone synthesis, it can be argued that swimming is an important non-pharmacological mechanism for treatment of ovulation and infertility problems.

Keywords: CYP17A1, CYP19A1, Swimming Training, Ovary Tissue

* Corresponding author Email: koushkie53@gmail.com