تأثیر تمرینات تناوبی و تداومی پس از رژیم پرچرب بر بیان ژن گیرنده ایکس کبدی آلفا

محسن جعفری[1*]
علی اصغر رواسی[2]

۱- گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، شیروان، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: خراسان شمالی، شیروان، خیابان جنت، پلاک ۱۸۸.
تلفن: ۰۵۸-۳۶۲۲۷۵۵۰
E-mail: sport87mohsen@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۰۱ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۹/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲٤ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: گیرنده‌های ایکس کبدی عوامل رونویسی فعال‌شونده با لیگاند هستند که متابولیسم چندین ژن مهم مربوط به چربی، کلسترول و اسیدهای صفراوی را تنظیم می‌کنند و فعالیت آن‌ها در پیشگیری از آتروسکلروز مؤثر است. هدف از انجام این پژوهش بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی شدید و تداومی کم شدت پس از رژیم پرچرب بر بیان ژن گیرنده ایکس کبدی آلفا در رت‌های نر ویستار بود.

روش بررسی: این مطالعه تجربی در مرکز تحقیقات علوم ورزشی شهید میرغنی (گرگان) از دی ۱۳۹۷ تا مرداد ۱۳۹۸ انجام شد. رت‌ها پس از ۱۳ هفته رژیم غذایی پرچرب (٤۰٪ چربی) به سه گروه کنترل، تمرین تناوبی و تمرین تداومی تقسیم شدند. مدت تمرینات ۱۲ هفته (پنج جلسه در هفته) بود.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مقادیر میانگین بیان ژن گیرنده ایکس کبدی آلفا بین گروه‌های پژوهش به‌طور معناداری متفاوت هستند ($P\leq ۰/۰۵$)، به‌طوری که بیشترین میزان بیان ژن گیرنده ایکس کبدی آلفا در گروه تمرین تناوبی و کمترین میزان آن در گروه کنترل بود.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی یافته‌های این پژوهش نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات تناوبی و تداومی پس از ۱۳ هفته رژیم پرچرب موجب افزایش بیان ژن گیرنده ایکس کبدی آلفا می‌شود که می‌تواند یک سازوکار پیشگیرانه برای آتروسکلروز به‌ویژه در افراد چاق باشد. همچنین تمرینات تناوبی نسبت به تمرینات تداومی تأثیر بیشتری در افزایش بیان ژن گیرنده ایکس کبدی آلفا دارند.

کلمات کلیدی: آتروسکلروز، تمرینات ورزشی، گیرنده ایکس کبدی.

مقدمه

گروهی از ابرخانواده پروتیین‌های ناقل جعبه‌ای متصل به آدنوزین تری‌فسفات (Adenosine triphosphate binding cassette transporter, ABCs) شامل ABCA1، ABCG1، ABCG4، ABCG5 و ABCG8، موجب تسهیل در خروج کلسترول از سلول می‌گردند و از این طریق در پیشگیری و درمان آتروسکلروز، ژن‌های هدف محسوب می‌شوند. ژن‌های ABCA1، ABCG5 و ABCG8 تحت تأثیر یک گیرنده هسته‌ای به‌نام گیرنده ایکس کبدی (Liver X receptor, LXR) و احتمالا هومولوگ گیرنده کبدی ۱ (Liver receptor homolog-1, LRH-1) هستند که در کنترل فرآیندهای متابولیکی مربوط به کلسترول نقش دارند.[1] اکسی‌استرول‌ها که از مشتقات طبیعی کلسترول هستند، به‌عنوان لیگاندهای LXR عمل می‌کنند و بنابراین LXR و LRH1 را به‌عنوان حسگرهای کلسترول Cholesterol sensors می‌شناسند.[2]

گیرنده‌های LXR (LXRα یا NR1H3 و LXRβ یا NR1H2) از

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-03]

عوامل رونویسی فعال‌شونده با لیگاند هستند که متابولیسم چندین ژن مهم مربوط به چربی، کلسترول و اسیدهای صفراوی مانند آنزیم میلوپراکسیداز را تنظیم می‌کنند.[۳] این گیرنده‌های هسته‌ای حسگرهای درون‌سلولی کلسترول هستند که توسط مشتقات اکسیژنی کلسترول مانند اکسی‌استرول‌ها فعال می‌شوند. هنگام افزایش کلسترول درون‌سلولی، غلظت درون‌سلولی اکسی‌استرول‌ها زیاد می‌شود و با اتصال آن‌ها به LXRα رونویسی از ژن‌هایی مانند ABCA1، ABCG1، ABCG5 و ABCG8 تحریک می‌شود.[۴] یکی از سازوکارهای مربوط به اثر محافظتی ورزش در برابر آتروسکلروز افزایش فعالیت آنزیم‌های لیپوپروتیین لیپاز و لسیتین کلسترول استیل ترنسفراز است که موجب افزایش HDL و کاهش میزان LDL می‌گردد و انتقال معکوس کلسترول (Reverse cholesterol transport, RCT) را توسعه می‌بخشد. RCT فرآیندی است که طی آن کلسترول اضافی از دیواره عروق برداشته می‌شود و برای دفع به کبد برده می‌شود.[۵]

هدف از انجام این پژوهش بررسی تأثیر دو نوع تمرین تناوبی شدید (High-intensity Interval Training, HIT) و تداومی کم شدت (Low-intensity continuous training, LIT) بر بیان ژن LXRα در موش‌های نر ویستار پس از رژیم پرچرب بود.

روش بررسی

این مطالعه تجربی مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی با کد IR.SSRI.REC.1395.115 است که در مرکز تحقیقات علوم ورزشی شهید میرغنی (گرگان) از دی ۱۳۹۷ تا مرداد ۱۳۹۸ انجام شد. با توجه به اینکه آزمودنی‌های گروه‌های این پژوهش را موش‌های صحرایی نر تشکیل می‌دادند که در یک محیط کنترل شده و در یک طرح پس‌آزمون تحت تاثیر متغیرهای مستقل (تمرینات HIT و LIT) قرار گرفتند، از این‌رو روش انجام کار از نوع تجربی است و فقط در شرایط آزمایشگاهی محض می‌باشد. پژوهش حاضر در دو مرحله شامل مرحله چاق کردن و مرحله تمرین انجام شد که پس از گذشت یک هفته، جهت سازگاری با محیط جدید، تمامی رت‌ها تا رسیدن به میانگین سن پنج تا شش هفته و وزن اولیه ۱۲۸/۳۲ g از رژیم غذایی طبیعی استفاده می‌کردند که پس از ۱۳ هفته رژیم غذایی پرچرب (۴۰٪ چربی) در سه گروه تقسیم شدند. گروه‌های این پژوهش در مرحله دوم (تمرین) شامل گروه کنترل با غذای پر چرب (N=۵)، گروه رژیم غذایی پرچرب با تمرین HIT (N=۵) و گروه رژیم غذای پرچرب با تمرین LIT (N=۵) را شامل می‌شد. مدت تمرینات ۱۲ هفته (پنج جلسه در هفته) بود.

حداکثر سرعت و توان هوازی رت‌های گروه تمرینی پیش از شروع برنامه ورزشی اصلی و پس از یک هفته تمرین به‌عنوان مرحله‌ی آشنایی با نوارگردان با هدف برنامه‌ریزی دقیق‌تر با توجه به پروتکل استاندارد به شرح زیر اندازه‌گیری شد، پس از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی (Maximum oxygen consumption, VO_2Max)، سرعت نوارگردان هر دو دقیقه یک‌بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (دو متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات به واماندگی رسیدند. ملاک برای رسیدن به VO_2Max رسیدن به واماندگی (دستیابی به حداکثر سرعت) بود. پس از به‌دست آوردن میانگین حداکثر سرعت در تمامی رت‌های گروه‌های تمرین، ۶۵٪ حداکثر سرعت ارزیابی شده به‌عنوان شدت مورد نظر در گروه تمرین LIT در هفته‌ی اول در نظر گرفته شد. مرحله‌ی گرم کردن شامل گرم به‌مدت سه دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و به‌دنبال آن به مدت دو دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه در نظر گرفته شد و همچنین پس از اجرای تمرین اصلی در هر گروه، رت‌ها به مدت یک دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه و سپس مدت دو دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه، به‌عنوان پروتکل سرد کردن انجام شد. پروتکل تمرین LIT نیز با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و مدت ۱۵ دقیقه در هفته‌ی اول آغاز شد و به‌تدریج به سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و مدت ۳۱ دقیقه در هفته‌ی ۱۲ رسید. از هیچگونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به جز لمس کردن و مالیدن دم برای تحریک استفاده نشد. پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌گیری خون از موش‌ها در حالت ناشتایی و از ورید اجوف گرفته شد.[۶]

در پژوهش حاضر از آمار توصیفی برای طبقه‌بندی و تنظیم داده‌ها و تعیین شاخص مرکزی (میانگین) و شاخص پراکندگی (انحراف‌معیار) استفاده شد. بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها که در نهایت تعیین‌کننده انتخاب آزمون‌های پارامتریک و غیرپارامتریک است، از Shapiro-Wilk W test استفاده شد. پس از اینکه مشخص شد توزیع داده‌ها طبیعی است ($P\leq ۰/۰۵$)، از One-way ANOVA برای مقایسه سه گروه و از Least significant difference (LSD)

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-03]

post-hoc test برای مقایسه جفتی گروه‌ها استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری در SPSS software, version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام گرفتند.

یافته‌ها

مشخص شد که بین مقادیر میانگین LXRα در گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۰۰)، بنابراین تجزیه و تحلیل یافته‌ها با LSD post-hoc test نشان داد که مقادیر میانگین LXRα بین گروه‌های کنترل با تمرین HIT (P=۰/۰۰۰)، کنترل با تمرین LIT (P=۰/۰۲۲) و تمرین HIT با تمرین LIT (P=۰/۰۰۱) به‌طور معناداری متفاوت هستند (P≤۰/۰۵)، به‌طوری که بیشترین میزان بیان ژن LXRα در گروه تمرین HIT و کمترین میزان آن در گروه کنترل بود.

بحث

تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش نشان داد که میزان بیان ژن LXRα در گروه تمرین HIT بیشتر از گروه تمرین LIT و در گروه تمرین LIT بیشتر از گروه کنترل بود و همه این تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنادار بودند. این یافته مشابه با یافته‌های Kazeminasab، Hajighasem و همکارانشان بود، ولی با یافته‌های Sahin، Ghanbari Niaki و همکارانشان مشابه نبود.[۷-۱۰]

Kazeminasab و همکاران در پژوهش خود تأثیر تمرینات روی تردمیل را بر بیان ژن LXRα و نیمرخ لیپید مطالعه کردند. تمرینات به مدت چهار هفته (پنج جلسه در هفته، هر جلسه ٦٠ دقیقه) با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه انجام شدند. افزایش بیان ژن LXRα و بهبود نیمرخ لیپید پس از تمرینات مشاهده شد.[۷] Hajighasem و همکاران گزارش کردند که تمرینات LIT و HIT باعث افزایش بیان ژن های LXR و FXR می‌شود.[۸] Ghanbari-Niaki و همکاران بیان کردند که هشت هفته تمرین تردمیل با سرعت ۳٤ متر بر دقیقه تغییر معناداری در بیان ژن‌های LXR، گیرنده فعال شونده با تکثیر کننده پراکسیزوم (PPAR)، ABCA1 و ABCG1 ایجاد نمی‌کند.[۹] Sahin و همکاران نیز تغییر معناداری در بیان ژن LXR در رت‌های نر ویستار پس از هشت هفته تمرینات استقامتی روی تردمیل نشان ندادند.[۱۰] مدت تمرین می‌تواند دلیلی بر تناقض یافته‌های این پژوهش با یافته‌های Sahin و Ghanbari Niaki باشد، در این پژوهش مدت تمرینات ۱۲ هفته بود، درحالی‌که در تحقیقات یادشده مدت تمرینات به‌ترتیب هشت، هفت و هشت هفته بود.[۹و۱۰] بنابراین آزمودنی‌های این پژوهش بیشتر در معرض تمرینات ورزشی قرار

جدول ۱: ویژگی‌های آزمودنی‌ها و نتایج آزمون One-way ANOVA

متغیر	گروه‌ها	Mean±SD	نتایج آزمون One-way ANOVA
LXRα (Normalized data)	کنترل	(۱۰۱٤×۱۰$^{-۱۰}$)±(۱۸۹×۱۰$^{-۱۰}$)	DF=۲
	تمرین HIT	(۵۰۸٦×۱۰$^{-۱۰}$)±(۱۳۵۱×۱۰$^{-۱۰}$)	F=۲۵/۸۸٤
	تمرین LIT	(۲۵۱٦×۱۰$^{-۱۰}$)±(۷۷۲×۱۰$^{-۱۰}$)	P=۰/۰۰۰

جدول ۲: تفاوت‌های بین گروهی براساس LSD post-hoc test

متغیر	برونداد آزمون LSD	مقایسه گروه‌های ۱ و ۲	مقایسه گروه‌های ۱ و ۳	مقایسه گروه‌های ۲ و ۳
LXRα (Normalized data)	اختلاف میانگین‌ها	٤۰۷×۱۰$^{-۹}$	۱۵×۱۰$^{-۸}$	۲۵۷×۱۰$^{-۹}$
	خطای استاندارد	۵۷۲×۱۰$^{-۱۰}$	۵۷۲×۱۰$^{-۱۰}$	۵۷۲×۱۰$^{-۱۰}$
	P	۰/۰۰۰	۰/۰۲۲	۰/۰۰۱

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-03]

گرفتند که می‌تواند محرک مؤثری برای افزایش بیان ژن LXR باشد. یکی از تنظیم‌کننده‌های مثبت فعالیت LXR، پروتیینی به‌نام PPARγ است که در تنظیم تمایز سلولی و متابولیسم چربی نقش دارد. ژن این ماده در ماکروفاژها به‌ویژه در سلول‌های پفکی موجود در پلاک آتروسکلروتیک بسیار فعال است. یکی از ژن‌های ماکروفاژی که تحت تنظیم مستقیم PPARγ می‌باشد ژن مربوط به گیرنده روبنده CD36 کلاس B، (Scavenger receptor B-cluster of differentiation 36, SRBCD36) می‌باشد که مسئول مصرف LDL اکسید شده (Oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) است.[۱۱و۱۲] تحریک پروتیین کیناز فعال‌شونده با استرس (Stress-activated protein kinase, SAPK) و پروتیین کیناز p38 فعال شونده با میتوژن (P38 mitogen-activated protein kinases, p38-MAPK) نیز می‌تواند در تحریک گیرنده‌های PPAR و در پی آن تحریک LXR دخیل باشد.[۱۳] تمرین هوازی کم شدت موجب افزایش oxLDL می‌شود که افزایش این ماده بیان ژن SRBCD36 و غلظت آن را در غشای سلول افزایش می‌دهد. البته خود تمرین ورزشی نیز موجب افزایش SRBCD36 در غشای سلول می‌گردد. SRBCD36 موجب ورود oxLDL به سلول می‌شود که یک فعال‌کننده PPARγ است. PPARγ نیز فعالیت LXRα را افزایش می‌دهد که تحریک‌کننده مستقیم بیان ژن ABCA1، ABCG1، ABCG5 و ABCG8 می‌باشد.[۱۴] به‌طور کلی یافته‌های این پژوهش نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات HIT و LIT پس از ۱۳ هفته رژیم پرچرب موجب افزایش بیان ژن LXRα شد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح پژوهشی تحت عنوان "مقایسه تأثیر نوع تمرین پس از رژیم پرچرب بر بیان برخی ژن‌های متابولیک در رت‌های نر ویستار" مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی در سال ۱۳۹۵ با کد IR.SSRI.REC.1395.115 است که در مرکز تحقیقات علوم ورزشی شهید میرغنی (گرگان) با همکاری جناب آقای دکتر جواد میرغنی انجام شد.

References

1. Yu L, von Bergmann K, Lutjohann D, Hobbs HH, Cohen JC. Selective sterol accumulation in ABCG5/ABCG8-deficient mice. *J Lipid Res* 2004;45(2):301-7.
2. Méndez-González J, Julve J, Rotllan N, Llaverias G, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. ATP-binding cassette G5/G8 deficiency causes hypertriglyceridemia by affecting multiple metabolic pathways. *Biochim Biophys Acta* 2011;1811(12):1186-93.
3. Reynolds WF, Kumar AP, Piedrafita FJ. The human myeloperoxidase gene is regulated by LXR and PPARalpha ligands. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349(2):846-54.
4. Kerr ID, Haider AJ, Gelissen IC. The ABCG family of membrane-associated transporters: you don't have to be big to be mighty. *Br J Pharmacol* 2011;164(7):1767-79.
5. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med* 2014;44(2):211-21.
6. Mirghani SJ, Peeri M, Yaghoobpour Yekani O, Zamani M, Feizolahi F, Nikbin S, et al. Role or synergistic interaction of adenosine and vitamin D3 alongside high-intensity interval training and isocaloric moderate intensity training on metabolic parameters: Protocol for an Experimental Study. *JMIR Res Protoc* 2019;8(1):e10753.
7. Kazeminasab F, Marandi M, Ghaedi K, Esfarjani F, Moshtaghian J. Effects of a 4-week aerobic exercise on lipid profile and expression of LXRα in rat liver. *Cell J* 2017;19(1):45-9.
8. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z, Naghizadeh M, Salehi G. Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver. *PeerJ* 2018;6:e5522.
9. Ghanbari-Niaki A, Abarghooi SG, Gholizadeh M. Heart ATP-binding cassette protein A1 and G1, peroxisome proliferator activated receptor-α and liver X receptors genes expression in response to intensive treadmill running and red Crataegus pentaegyna (Sorkh valik) in male rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2015;17(5):964.
10. Sahin K, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Erten F, Juturu V. Capsaicinoids improve consequences of physical activity. *Toxicol Rep* 2018;5:598-607.
11. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, Liao D, Nagy L, Edwards PA, Curtiss LK, Evans RM, Tontonoz P. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001;7(1):161-71.
12. Ricote M, Valledor AF, Glass CK. Decoding transcriptional programs regulated by PPARs and LXRs in the macrophage: effects on lipid homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(2):230-9.
13. Barger PM, Browning AC, Garner AN, Kelly DP. p38 mitogen-activated protein kinase activates peroxisome proliferator-activated receptor alpha: a potential role in the cardiac metabolic stress response. *J Biol Chem* 2001;276(48):44495-501.
14. Butcher LR, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(7):1263-70.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-03]

TUMJ Tehran University Medical Journal, April 2020; Vol. 78, No. 1: 28-32 Original Article

Effect of interval and continuous training exercises after high-fat diet on liver X receptor alpha gene expression

Mohsen Jafari Ph.D.[1*]
Ali Asghar Ravasi Ph.D.[2]

1- Department of Sport Sciences, Shirvan Branch, Islamic Azad University, Shirvan, Iran.
2- Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: No 188, Jannat St., Shirvan, Northern Khorasan, Iran.
Tel: +98-58-36227550
E-mail: sport87mohsen@gmail.com

Abstract

Received: 22 Nov. 2019 Revised: 29 Nov. 2019 Accepted: 12 Apr. 2020 Available online: 19 Apr. 2020

Background: A group of adenosine triphosphate binding cassette transporter (ABCs) including ABCA1, ABCG1, ABCG4, ABCG5 and, ABCG8 induce cholesterol efflux from the cell and thereby are target genes in prevention and treatment of atherosclerosis. ABCA1, ABCG5 and, ABCG8 genes are activated by liver X receptor (LXR) and liver receptor homolog-1 (LRH-1) that play essential roles in metabolic processes related to cholesterol metabolism. Oxysterols that are derivatives of cholesterol, or by-products of cholesterol biosynthesis that contain additional oxygen functions as hydroxyl, carbonyl, or epoxide groups, are LXR ligands; thus, LXR and LRH-1 are cell cholesterol sensors. LXRs are ligand-activated transcription factors that regulate the metabolism of several genes related to lipids, cholesterol, and bile acids and their activity is effective in the prevention of atherosclerosis. The aim of this study was to investigate the effects of 12 weeks high-intensity interval training (HIT) and low-intensity continuous training (LIT) after high-fat diet on LXRα gene expression in male Wistar rats.

Methods: This experimental study was done in two phases of obesity induction and training exercises. The rats after 13 weeks of high-fat diet (40% lipid) assigned in 3 groups of control (with high-fat diet) (N=5), HIT training (with high-fat diet) (N=5) and LIT training (with high fat diet) (N=5). For statistical analysis, the one-way ANOVA and the least significant difference (LSD) post-hoc tests were used for comparison of groups. The duration of exercises was 12 weeks (5 sessions per week). The research was done in the Sport Sciences Research Institute of Shahid Mirghani, Gorgan City, Iran, from December 2018 to July 2019.

Results: Results showed significant differences of LXRα gene expression between groups ($P \leq 0.05$), as highest levels of LXRα gene expression were in HIT group and its lowest levels were in control group.

Conclusion: In summary, results showed that 12 weeks high-intensity interval training (HIT) and low-intensity continuous training after 13 weeks high-fat diet increased LXRα gene expression that may be a predictive mechanism for atherosclerosis especially in obese persons. Also, HIT training was more effective in elevation of LXRα gene expression.

Keywords: atherosclerosis, exercise, liver x receptors.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-03]