University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport Research Paper

Spring 2021, 9(17), 58-67

Received: Nov 13, 2019 Accepted: Aug 11, 2020

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Peroxisome proliferator-activated receptors beta and gamma (PPARβ and PPARγ) genes expression following exercise trainings and high fat diet in male Wistar rats

Mohsen Jafari*

Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Shirvan Branch, Islamic Azad University, Shirvan, Iran.

Abstract

Background and Aim: Peroxisome proliferator-activated receptors beta and gamma (PPARβ and PPARγ) are stimulator of genes expression involved in reverse cholesterol transport and anti-oxidant defense, thus gene expression and activity of this substance can be one of beneficial mechanisms in prevention of atherosclerosis. The aim of this study was to investigate the effect of high intensity interval training (HIIT) and low intensity continuous training (LICT) after high fat diet (HFD) on PPARβ and PPARγ genes expression in male Wistar rats. **Materials and Methods:** This experimental study involved two phases of fattening (13 weeks) and training (12 weeks, 5 sessions per week). After fattening phase, subjects assigned into three groups as: control, HIIT and LICT. Analysis of PPARβ and PPARγ genes expression was done using polymerase chain reaction technique after trainings. Results were obtained using Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U tests in at the Significant level of $p \leq 0.05$. **Results:** The PPARβ and PPAR γ genes expression were different between control group with HIIT (p=0.008) and LICT (p=0.008) and between HIIT with LICT (p=0.008); so that higher levels of PPARβ and PPAR γ genes expression observed in HIIT group and lower levels were in control group. **Conclusion:** Results of this study showed that regular HIIT and LICT through elevation of PPARβ and PPARγ genes expression may be effective in reduction of heart attack risk and HIIT are more effective than LICT.

Keywords: Peroxisome proliferator activated receptor, High intensity interval training, Continuous training, High fat diet.

Cite this article:

Jafari, M. (2021). Peroxisome proliferator-activated receptors beta and gamma (PPARβ and PPARγ) genes expression following exercise trainings and high fat diet in male Wistar rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 9***(17), 58- 67.**

***Address: Department of Sport Sciences, Shirvan Branch, Islamic Azad University, Shirvan, Iran;**

Email: sport87mohsen@gmail.com

https://doi.org/10.22077/jpsbs.2020.2947.1525

نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش مقاله پژوهشی
بهار ۱۴۰۰، دوره ۹، شماره ۱۷، ص ۶۷-۵۸
تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۸/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۲۱
دانشگاه بیرجند
نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

بیان ژن های گیرنده های بتا و گامای فعال شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم (PPARβ و PPARγ) متعاقب تمرینات ورزشی و رژیم غذایی پرچرب در موش های نر ویستار

محسن جعفری*

استادیار گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، شیروان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: گیرنده های بتا و گامای فعال شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم (PPARβ و PPARγ) محرک بیان ژن های درگیر در انتقال معکوس کلسترول و دفاع آنتی اکسیدانی می باشند، از این رو بیان ژن و افزایش فعالیت این دو عامل می‌تواند یکی از مکانیزم های مطلوب در پیشگیری از آتروسکلروز باشد. هدف از انجام تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرینات شدید اینتروال (HIIT) و کم شدت تداومی (LICT) پس از رژیم غذایی پرچرب (HFD) بر بیان ژن های PPARβ و PPARγ در موش های نر ویستار بود. **روش تحقیق:** این تحقیق تجربی شامل دو مرحله چاق کردن با HFD (۱۳ هفته) و تمرین (۱۲ هفته، ۵ جلسه در هفته) بود. پس از مرحله چاق کردن، آزمودنی ها به ۳ گروه کنترل، تمرین HIIT و تمرین LICT تقسیم شدند. پس از پایان تمرینات، بیان ژن های PPARβ و PPARγ با تکنیک واکنش زنجیره پلیمراز در بافت کبد اندازه گیری شد. با استفاده از آزمون های کروسکاوالیس و یومن ویتنی در سطح معنی داری p≤۰/۰۵ نتایج استخراج گردید. **یافته ها:** بیان ژن های PPARβ و PPARγ بین گروه های کنترل با HIT (p =۰/۰۰۸) و LICT (p =۰/۰۰۸) و بین گروه HIT با LICT (p=۰/۰۰۸) متفاوت بود؛ به گونه ای که بیشترین میزان بیان ژن های PPARβ و PPARγ در گروه HIIT و کمترین میزان آن در گروه کنترل به دست آمد. **نتیجه گیری:** اجرای منظم HIIT و LICT هردو، با افزایش بیان ژن های PPARβ و PPARγ می‌توانند در کاهش خطر سکته قلبی مؤثر باشند، با این حال استفاده از HIIT اثربخش تر خواهد بود.

واژه های کلیدی: گیرنده فعال شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم، تمرین تناوبی شدید، تمرین تداومی، رژیم غذایی پرچرب.

* آدرس: شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیروان، گروه علوم ورزشی؛
پست الکترونیک:sport87mohsen@gmail.com
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2020.2947.1525

مقدمه

امروزه عامل اصلی مرگ و میر و ناتوانی در ایران و جهان بیماری آتروسکلروز است که به بیماری سرخرگ کرونری یا بیماری قلبی کرونری نیز معروف است. مرحله شروع این بیماری تجمع کلسترول در دیواره عروق کرونری و تشکیل سلول های پفکی[1] حاصل از فاگوسیتوز لیپوپروتئین کم چگال اکسید شده[2] (ox-LDL) توسط سلول های عضلات صاف عروق و نیز ماکروفاژهاست. دیس لیپیدمی که ناشی از برهم خوردن تعادل کلسترول خون (افزایش LDL، تری گلیسرید و کلسترول تام) است، از عوامل اصلی بروز آتروسکلروز می باشد. انتقال معکوس کلسترول[3] (RCT) مکانیزمی محافظتی علیه آتروسکلروز است که طی آن کلسترول از دیواره عروق رسوب زدایی شده و به HDL تحویل داده می شود تا به کبد منتقل شود و از آنجا از طریق روده دفع گردد (جعفری و دیگران، ۲۰۱۸).

پروتئین های بسیاری در فرآیند RCT درگیر هستند که گیرنده ایکس کبدی[4] (LXR) و استرول-۲۷- هیدروکسیلاز[5] (CYP27) دو مورد از آن ها هستند (رحمتی احمدآباد و دیگران، ۲۰۱۹). LXR یک گیرنده هسته ای فعال شونده با لیگاند است که موجب افزایش بیان ژن برخی ناقل های جعبه ای متصل به آدنوزین تری فسفات[6] (ABCs) مربوط به RCT مانند ABCG5 و ABCG8 در کبد و روده می شود (بک[7] و دیگران، ۲۰۱۳). CYP27 نیز یک آنزیم بیوسینتتیک ۲۷- هیدروکسی اکسی استرول[8] (27HOS) است که یک آگونیست درون زای LXR محسوب می گردد. بنابراین فعال شدن CYP27 موجب افزایش 27HOS می شود و این ماده نیز با تحریک LXR، افزایش بیان ژن هایی چون ناقل‌های جعبه ای G5 و G8 متصل به آدنوزین تری فسفات[9] (ABCG5 و ABCG8) در کبد و روده را موجب می‌شود. تحقیقات نشان داده اند که گیرنده های گامای فعال شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم[10] (PPARβ و PPARγ) محرک بیان ژن های LXR و CYP27 در کبد و روده می‌باشند، از این رو، بیان ژن و افزایش فعالیت این عوامل می تواند یکی از مکانیزم‌های مطلوب در دفع کلسترول اضافی از طریق کبد و روده و پیشگیری از آتروسکلروز باشد (سزانتو[11] و دیگران، ۲۰۰۴؛ تاتبه[12] و دیگران، ۲۰۱۷).

چندین تحقیق درباره تأثیر انواع فعالیت های بدنی و ورزشی بر بیان ژن های PPARβ و PPARγ در بافت هایی چون عضله اسکلتی و آدیپوز انجام شده است، ولی بیان ژن این ماده در بافت کبدی در پاسخ به ورزش تاکنون کمتر مورد توجه قرار گرفته است. شعبانی و دیگران (۲۰۱۸) نشان دادند که ۸ هفته تمرینات تداومی با تکرار ۴ روز در هفته باعث افزایش بیان ژن های PPARγ و دامنه پی آر حاوی ۱۶[13] (PRDM16) در آدیپوزیس موش های صحرایی دیابتی دارای اضافه وزن می شود. چو[14] و دیگران (۲۰۱۶) تأثیر تمرین استقامتی (شنا به مدت ۸ هفته، ۵ روز در هفته، هر روز ۶۰ دقیقه) و مکمل گیری اسید لینولئیک کانژوگه[15] (CLA) را بر بیان پروتئین های PPARγ و ناقل گلوکز نوع ۴[16] (GLUT4) در عضلات اسکلتی موش های صحرایی نر مورد بررسی قرار داده و افزایش بیان ژن مواد مذکور در عضلات نعلی و بازکننده طویل انگشتان را مشاهده کرده اند. لیو[17] و دیگران (۲۰۱۵) افزایش بیان PPARγ را در کولون موش های تغذیه شده با HFD و طبیعی، پس از ۱۲ هفته تمرین ارادی گزارش نموده اند. اجرای منظم تمرینات ورزشی بخش اصلی در استراتژی های کنترل چاقی بوده و در تعدیل عوامل خطر قلبی عروقی مؤثر است. مطالعات اخیر نشان می دهند که تمرین تداومی کم شدت[18] (LICT) یا با شدت متوسط[19] (MICT) به طور مستقل در کاهش چربی احشایی مؤثرند. اما موضوع مهم نوع، تواتر، مدت و شدت تمرین است که میزان اثرگذاری بر بافت چربی و بهبود عوامل خطر آتروسکلروز را تعیین می کند. از طرفی، با توجه به این که مدت تمرینات LICT معمولا طولانی است، اکثر افراد دلیل شرکت نکردن در تمرینات منظم LICT را نبود زمان کافی عنوان می کنند؛ بنابراین بسیار مهم است تا از تمریناتی استفاده شود که علاوه بر مدت کوتاه، دارای اثرات مشابه با تمرینات هوازی در پیشگیری و درمان چاقی و عوارض آن باشند. از این رو، استفاده از تمرینات تناوبی شدید[20] (HIIT) بجای تمرینات LICT در توسعه تندرستی رایج شده است. تمرینات HIIT شامل وهله های شدید تمرین به همراه دوره های کوتاه مدت استراحت است که ضمن کوتاه بودن، می تواند اثرات مشابهی با

1. Foam cells
2. Oxidized low density lipoprotein
3. Reverse cholesterol transport
4. Liver X receptor
5. Sterol 27-hydroxylase
6. Adenosine triphosphate binding cassette transporters
7. Back
8. 27-hydroxyoxysterol
9. Adenosine triphosphate binding cassette sub-family g members 5 & 8
10. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
11. Szanto
12. Tatebe
13. Pr domain containing 16
14. Cho
15. Conjugated linoleic acids
16. Glucose transporter type 4
17. Lu
18. Low intensity continuous training
19. Moderate-intensity continuous training
20. High intensity interval training

تمرینات LICT در بهبود آمادگی هوازی، عملکرد بطنی و اندوتلیال و حساسیت انسولین داشته باشد (کیتینگ[1] و دیگران، ۲۰۱۷). با توجه به اهمیت تمرینات HIIT، ضروری است تا اثربخشی این تمرینات در مکانیزم های پیشگیری از آتروسکلروز در مقایسه با تمرینات LICT مورد بررسی قرار گیرد، لذا هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی بیان ژن های PPARβ و PPARγ متعاقب تمرینات HIIT و LICT در موش های صحرایی ویستار تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب[2] (HFD) بود.

روش تحقیق

این مطالعه از نوع تحقیقات تجربی بود که با کد .IR.SSRI 1395.115.REC در کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی به ثبت رسید. روش انجام این مطالعه بر اساس مقاله معتبری بوده که قبلا به چاپ رسیده است (میرغنی و دیگران، ۲۰۱۹). آزمودنی ها شامل موش های صحرایی نر ویستار بودند که به ۳ گروه کنترل (N=۵)، تمرین HIIT (N=۵) و تمرین LICT (N=۵) تقسیم شدند. همه گروه ها قبل از مرحله ۱۲ هفته ای تمرینات ورزشی، به مدت ۱۳ هفته یک HFD حاوی ۴۰% چربی (۲۰% چربی جانوری و ۲۰% روغن سویا)، ۱۳% پروتئین و ۴۷% کربوهیدرات را دریافت نمودند (یعقوب پور یکانی و دیگران، ۲۰۱۸). موش ها هر هفته یک بار وزن کشی شدند و به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن هر موش، ۵ گرم غذا در قفس به آن ها داده شد. انتخاب حجم نمونه با توجه به مطالعات مشابه قبلی انجام شد. از قفس های پلی کربنات شفاف ساخت شرکت رازی راد برای نگهداری موش ها در شرایط آزمایشگاهی (دما: ۲±۲۲، چرخه روشنایی به تاریکی هر ۱۲ ساعت، رطوبت: ۵±۵۰ درصد) استفاده شد. غذای آزمودنی ها از شرکت خوراک دام به پرور کرج تأمین شد و از بطری های نیم لیتری آب مخصوص حیوانات آزمایشگاهی برای تأمین آب آزمودنی ها استفاده گردید.

حداکثر سرعت و توان هوازی موش های صحرایی گروه تمرینی قبل از شروع برنامه ورزشی اصلی و بعد از یک هفته تمرین به عنوان مرحله آشنایی با نوارگردان با هدف برنامه ریزی دقیق تر با توجه به پروتکل استاندارد به شرح زیر اندازه گیری شد. ملاک واماندگی رسیدن به حداکثر سرعت بود (نقطه ای که دیگر موش ها حتی با تحریک شوکر قادر به دویدن نبودند). موش ها به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه با شدت ۵۰ درصد حداکثر سرعت، گرم کردن را انجام دادند و پس از آن سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت، تا حیوانات به واماندگی رسیدند. پس از بدست آوردن میانگین حداکثر سرعت در تمامی موش های صحرایی گروه های تمرین، ۶۵ درصد حداکثر سرعت ارزیابی شده به عنوان شدت مورد نظر در گروه LICT و ۸۵ درصد حداکثر سرعت به عنوان شدت تمرینات HIIT در هفته اول در نظر گرفته شد. مرحله گرم کردن شامل گرم به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و بدنبال آن، به مدت ۲ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه در نظر گرفته شد. پس از اجرای تمرین اصلی در هر گروه، موش های صحرایی به مدت ۱ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و سپس مدت ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، به سرد کردن پرداختند. پس از ۱۳ هفته استفاده از HFD، پروتکل تمرینی به همراه مصرف همین رژیم غذایی شروع شد. پروتکل تمرین HIIT در هفته اول شامل ۷ تلاش ۱ دقیقه ای با سرعت ۳۱ متر بر دقیقه و یک دقیقه استراحت فعال (در بین هر تمرین شدید) انجام شد که به تدریج در هفته دوازدهم به ۱۰ تلاش ۱ دقیقه ای با سرعت ۵۵ متر بر دقیقه و یک دقیقه استراحت فعال رسید. سرعت تمرین به طور متوسط هفته ای ۲ متر بر دقیقه اضافه گردید. تمرین ۵ روز در هفته و ۲ روز استراحت در بین این ۵ جلسه و برای ۱۲ هفته انجام شد. پروتکل LICT نیز با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و مدت ۱۵ دقیقه در هفته اول شروع شد و به تدریج به سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و مدت ۳۱ دقیقه در هفته دوازدهم رسید (میرغنی و دیگران، ۲۰۱۹؛ یعقوب پور یکانی و دیگران، ۲۰۱۸). از هیچ گونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به جز لمس کردن و مالیدن دم برای تحریک استفاده نشد.

پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین[3] (۷۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین[4] (۳ تا ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. بلافاصله پس از بیهوشی، قسمت تحتانی لوب راست بافت کبدی موش ها جدا شد و در داخل یک میکروتیوب در نیتروژن مایع قرار داده شد. بافت مذکور در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد منجمد شد و برای آنالیز بیان ژن به آزمایشگاه ارسال شد. از روش مقایسه ای سیکل آستانه جهت سنجش تعداد کپی های ژن های هدف این تحقیق استفاده گردید (میرغنی و دیگران، ۲۰۱۹؛ یعقوب پور یکانی و دیگران، ۲۰۱۸). برای هموژن‌کردن بافت مراحل زیر انجام شد: ۱) بافت مورد نظر از فریزر خارج و با استفاده از ترازوی دیجیتال با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم وزن‌کشی شد؛ ۲) بافت داخل لوله آزمایش فالکون ۱۵ قرار داده شد و به نسبت هر ۰/۵گرم بافت مقدار ۲۰۰

1. Keating
2. High fat diet
3. Ketamine
4. Xylazine

میکرولیتر از محلول لیز کننده تک فازی روی آن ریخته شد؛ ۳) برای حفظ پروتئین‌های بافت، آپروتینین[1] به آن اضافه گردید؛ ۴) با استفاده از هموژنایزر به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه بافت هموژن گردید؛ ۵) محلول بدست‌آمده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید؛ ۶) محلول رویی توسط سمپلر[2] به داخل میکروتیوب منتقل و رسوب باقیمانده دور ریخته شد. برای بررسی بیان ژن های PPARβ و PPARγ از تکنیک واکنش زنجیره پلیمراز[3] (rtPCR) استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس اسیدریبونوکلئیک[4] (RNA) کل از بافت ها استخراج گردید و به اسید دزوکسی ریبونوکلئیک مکمل[5] (cDNA) تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت (بنتلی هویت و دیگران، ۲۰۱۶). پس از این که نتایج آزمون شاپیرو-ویلک[6] نشان داد که توزیع داده های طبیعی نیستند، از آزمون های ناپارامتریک کروسکال والیس[7] و یومن ویتنی[8] برای تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد. نرم افزار SPSS-25 برای محاسبات آماری بکار گرفته شد و کلیه تحلیل های آماری در سطح معنی داری p≤۰/۰۵ انجام گردید.

یافته ها

نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد که بین بیان ژن‌های PPARβ و PPARγ در گروه های تحقیق تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p =۰/۰۰۲). بر اساس نتایج آزمون یومن ویتنی، بیان ژن PPARβ در گروه HIIT (p=۰/۰۰۸) و LICT (p=۰/۰۰۸) از گروه کنترل به طور معنی دار بیشتر بود؛ ضمن آن که در گروه HIIT نسبت به LICT بیان این ژن افزایش بیشتری (p=۰/۰۰۸) نشان داد. به علاوه، بیان ژن PPARγ بین گروه های کنترل با HIIT (p=۰/۰۰۸)، کنترل با LICT (p=۰/۰۰۸) و گروه HIIT با LICT (p=۰/۰۰۸) به طور معنی داری متفاوت بودند (جدول ۱)؛ به طور کلی بیشترین میزان بیان ژن های PPARβ و PPARγ در گروه HIIT و کمترین میزان آن در گروه کنترل بدست آمد.

مقادیر قد و وزن موش ها در طول مراحل مختلف تحقیق، یعنی قبل از شروع HFD، پایان ۱۳ هفته HFD و شروع تمرینات، پایان ۶ هفته تمرین، و پایان ۱۲ هفته تمرین؛ در جدول ۲ آورده شده است. بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه های تکراری تفاوت معنی داری در تغییرات قد و وزن موش ها طی مراحل مختلف تحقیق در گروه های کنترل، گروه HIIT و LICT مشاهده شد (p≤۰/۰۵)؛ به طوری که طبق نتایج آزمون تعقیبی LSD در گروه کنترل، مقادیر وزن در مراحل مختلف مداخله افزایش یافته است (جدول ۲).

جدول ۱. نتایج آزمون کروسکال والیس در مورد مقایسه بیان ژن موش های صحرایی پس از مداخله

متغیر	گروه	میانگین± انحراف استاندارد	H	p
PPARβ (Normalized Data)	HIIT	۳۸۳×۱۰$^{-۷}$ ± ۱۴۴×۱۰$^{-۷}$	۱۲/۵۰	۰/۰۰۲ *
	LICT	۸×۱۰$^{-۶}$ ± ۳×۱۰$^{-۶}$		
	کنترل	۲۳×۱۰$^{-۷}$ ± ۱۱×۱۰$^{-۷}$		
PPARγ (Normalized Data)	HIIT	۱۱×۱۰$^{-۴}$ ± ۳×۱۰$^{-۴}$	۱۲/۵۰	۰/۰۰۲ *
	LICT	۶۴×۱۰$^{-۷}$ ±۲۴×۱۰$^{-۷}$		
	کنترل	۲۵۱×۱۰$^{-۱۰}$ ± ۲۸×۱۰$^{-۱۰}$		

*** نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها در سطح p≤۰/۰۵؛ HIIT: گروه تمرین تناوبی شدید، LICT: گروه تمرین تداومی کم شدت، H: آماره آزمون کروسکال والیس.**

1. Aprotinin
2. Sampler
3. Real-time polymerase chain reaction
4. Ribonucleic acid
5. Complementary deoxyribonucleic acid
6. Shapiro–Wilk test
7. Kruskal–Wallis test
8. Mann–Whitney U test

جدول ۲. بررسی تغییرات قد و وزن موش ها در مراحل مختلف تحقیق

گروه	متغیر	مرحله ۱	مرحله ۲	مرحله ۳	مرحله ۴	p
کنترل	قد (cm)	۱۶/۷۶ ± ۲/۳۰	۲۱/۹۰ ± ۱/۶۰	۲۲/۲۰ ± ۱/۶۰	۲۲/۸۰ ± ۱/۶۰	۰/۰۰۰۱*
	وزن (gr)	۱۱۲/۱۰ ± ۸۶/۴۰	۳۱۷/۴۷ ± ۷۰/۸۴	۳۵۱/۵۰ ± ۷۳/۴۴	۳۹۷/۹۰ ± ۶۱/۳۵	۰/۰۰۰۱*
HIIT	قد (cm)	۱۸/۳۵ ± ۱/۷۰	۲۱/۱۳ ± ۰/۸۶	۲۲/۸۰ ± ۰/۶۰	۲۳/۶۰ ± ۰/۹۰	۰/۰۰۰۱*
	وزن (gr)	۱۳۳/۶۰ ± ۵۱	۳۵۳/۹۶ ± ۲۰/۷۰	۳۵۲/۵۶ ± ۲۵/۱۳	۳۹۲/۷۰ ± ۲۴/۲۰	۰/۰۰۰۱*
LICT	قد (cm)	۱۸/۲۰ ± ۲/۱۶	۲۰/۹۰ ± ۱/۲۰	۲۲/۳۵ ± ۰/۹۴	۲۳/۱۰ ± ۰/۹۶	۰/۰۰۰۱*
	وزن (gr)	۱۲۸/۸۰ ± ۵۳/۴۶	۳۲۹/۶۰ ± ۵۵/۴۰	۳۴۸/۶۰ ± ۵۲/۳۰	۳۹۱/۱۵ ± ۵۴	۰/۰۰۰۱*

مرحله ۱: قبل از شروع HFD، مرحله ۲: پایان ۱۳ هفته HFD و شروع تمرینات، مرحله ۳: پایان ۶ هفته تمرین، مرحله ۴: پایان ۱۲ هفته تمرین.
HIIT: گروه تمرین تناوبی شدید، LICT: گروه تمرین تداومی کم شدت؛ * نشانه تفاوت معنی دار بین مراحل تحقیق در سطح p≤۰/۰۵.

بحث

تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد که پس از HIIT و LICT، میزان بیان ژن های PPARβ و PPARγ در موش های صحرایی تغذیه شده با HFD افزایش می یابد. تأثیر تمرینات ورزشی منظم، بویژه HIIT و LICT بر بیان ژن‌های کبدی PPARβ و PPARγ در موش ها بندرت مورد بررسی قرار گرفته است، به همین دلیل برای تحلیل و تفسیر نتایج از مطالعاتی استفاده شده است که بیان این ژن ها را در بافت های غیرکبدی بررسی کرده اند یا از نظر نوع آزمودنی یا نوع تمرین متفاوت بوده اند. شعبانی و دریانوش (۲۰۱۸) گزارش کرده اند که ۸ هفته LICT با تکرار ۴ روز در هفته، موجب افزایش محتوای پروتئینی PPARγ در بافت چربی موش های دیابتی دارای اضافه وزن می شود و این که یکی از مکانیزم های تبدیل چربی سفید به قهوه ای با واسطه گری پروتئین هایی چون پروتئین دارای منطقهٔ تنظیمی مثبت ۱۶ (PRDM16) و سیرتوئین-۱[1] می باشد. در این راستا، هاشمی تکمیلی و دیگران (۲۰۱۹) نیز در تحقیقی تأثیر ۴ هفته HIIT (۴ روز در هفته) را بر محتوای پروتئینی PPARγ و PRDM16 در بافت چربی زیرپوستی موش های نر دیابتی چاق مورد بررسی قرار داده اند و تغییر معنی داری را مشاهده نکرده اند. همتی فارسانی و دیگران (۲۰۱۹) از PPARγ به عنوان یک عامل آدیپوژنیک در سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان یاد کرده و اظهار نموده اند که ۸ هفته تمرینات مقاومتی و استقامتی (۵ روز در هفته) تأثیری بر بیان ژن این ماده در مغز استخوان درشت نی ایجاد نمی کند. عسگری و دیگران (۲۰۱۸) نشان داده اند که ۲ ماه بازتوانی قلبی پس از عمل جراحی بای پس کرونری[2] (CABG) می تواند باعث افزایش PPARα در لنفوسیت های بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری گردد و از این طریق در بهبود عملکرد قلبی عروقی این افراد مؤثر باشد. ضیاءالدینی دشت خاکی و دیگران (۲۰۱۷) با مقایسه تأثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی در آب و خشکی بر بیان ژن PPARα در لکوسیت های زنان میانسال نشان داده اند که بیان ژن PPARα پس از هر دو نوع تمرین به طور معنی دار افزایش می یابد. چو و دیگران (۲۰۱۵) اظهار داشته اند که توانایی های ورزشی همچون سرعت، استقامت و بازیافت از عوامل مهم موفقیت اسب ها در رقابت های ورزشی هستند و PPARδ یک عامل تنظیم کننده بتا اکسیداسیون، تبدیل نوع تار عضلانی و استقامت در دویدن است، بنابراین می تواند به عنوان یک بیومارکر استقامتی در اسب ها مورد مطالعه قرار گیرد. مرور پیشینه تحقیق نشان می دهد از آنجایی که ایزوفرم های مختلف PPAR مثل PPARγ، PPARβ، PPARα و PPARδ اثرات مفید تمرینات ورزشی را میانجی‌گری می‌کنند؛ معمولا میزان بیان ژن و سطوح پروتئینی این مواد در اثر این فعالیت ها افزایش می یابد و هرچه شدت و مدت تمرینات بیشتر باشد، میزان این پاسخ یا سازگاری نیز بیشتر خواهد بود. مکانیزم های مختلفی برای افزایش بیان

1. Sirtuin-1
2. Coronary artery bypass grafting

ژن این مواد پس از فعالیت ورزشی وجود دارد. لیگاندهای طبیعی PPARs شامل اسیدهای چرب غیراشباع، ۱۵-دزوکسی - دی۱۲، ۱۴- پروستاگلاندین جی۲[1] (15d-PGJ2) و ۹ و ۱۳- هیدروکسی اکتادکادیونیک اسید[2] (HODE-9,13) می باشند (آدداپو[3] و دیگران، ۲۰۱۸) و احتمالاً افزایش این عوامل پس از فعالیت ورزشی می تواند در افزایش بیان ژن های PPARβ و PPARγ نیز مؤثر باشد. اسیدهای چرب و ایکوزانوئیدها[4] نیز می توانند در افزایش فعالیت و بیان ژن های PPARβ و PPARγ تاثیر بگذارند (پاسکوآل[5] و دیگران، ۲۰۰۵)؛ و جالب آن که افزایش این عوامل نیز پس از تمرینات منظم ورزشی مشاهده شده است (استنفورد[6] و دیگران، ۲۰۱۸). بیان ژن، فعالیت و تعامل PPARs با دیگر عوامل رونویسی، از عوامل تعیین کننده اثرات سیگنالینگ PPARs هستند و یکی از مهم ترین عوامل مؤثر بر این موارد، وضعیت استرس اکسایشی سلول می باشد (کیم و یانگ[7] ، ۲۰۱۳). افزایش فعالیت میتوکندریایی ناشی از ورزش برای تولید انرژی، منجر به افزایش تولید گونه های اکسیژنی واکنش گر[8] (ROS) یا همان استرس اکسایشی می گردد. استرس اکسایشی نیز باعث فعال شدن کینازهای تنظیم شونده با سیگنال خارج سلولی[9] (ERK)، عامل رشد مشتق از پلاکت[10] (PDGF) و سیگنالینگ فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز/پروتئین کیناز B[11](PI3K/Akt) می‌شود که محرک افزایش بیان ژن PPARs ، به عنوان یک مکانیزم دفاعی، بشمار می روند. افزایش اکسیداسیون لیپید در اثر ورزش نیز نه تنها موجب افزایش استرس اکسایشی می شود، بلکه خود محرک بیان ژن و فعالیت PPARs می باشد (آدداپو[12] و دیگران، ۲۰۱۸). یکی از تنظیم کننده های اصلی سیگنالینگ ردوکس از طریق فعال سازی ژن های آنتی اکسیدانی، PPARγ می‌باشد که به همراه PPARα در تنظیم بیان ژن سوپراکسید دیسمیوتاز[13] (SOD) میتوکندریایی درگیر است و از این طریق، نقش مهمی در تعادل ردوکس قلبی و پیشگیری از بیماری قلبی ایفا می کند (کیم و یانگ[14] ، ۲۰۱۳).

تحقیقات نشان داده اند لیگاندهای PPARγ که در بهبود استرس اکسایشی مؤثر هستند، در پیشگیری از آتروسکلروز نقش دارد (توماس[15] و دیگران، ۲۰۱۲). لیگاندهای PPARγ مستقیما عملکرد اندوتلیوم عروقی را از طریق افزایش سنتز نیتریک اکساید[16] (NO) بهبود می بخشند که باعث اتساع عروق می گردد (یامادا[17] و دیگران، ۲۰۱۵).

همانگونه که اشاره شد، در مقایسه با LICT، میزان بیان ژن های PPARβ و PPARγ پس از HIIT با افزایش بیشتری همراه بود. با توجه به مکانیزم های اشاره شده در رابطه با بیان ژن های این مواد در اثر تمرینات ورزشی، احتمالا HIIT نسبت به LICT در فعال نمودن این مکانیزم ها مؤثرتر است. احتمالا HIIT از طریق مکانیزم هایی چون افزایش بیشتر ضربان قلب و جریان خون، تغییرات بیشتر متابولیسم ناشی از عوامل هورمونی، و افزایش بیشتر مصرف اکسیژن طی ورزش و پس از آن[18] (EPOC)؛ می تواند موجب افزایش بیشتر بیان ژن های PPARβ و PPARγ شود (لیو و چنگ[19] ، ۲۰۱۰؛ بوچر[20] ، ۲۰۱۱). در واقع، یک جلسه تمرین LICT نسبت به HIIT دارای هزینه انرژی کمتر، لیپولیز بیشتر و اکسیداسیون اسید چرب بیشتر است؛ ضمن آن که در جریان HIIT بیشتر از کربوهیدرات بعنوان منبع انرژی استفاده می شود و منابع گلیکوژن کبد و عضله بیشتر تخلیه می گردد. همچنین HIIT باعث افزایش بیشتر کاتکولامین ها و هورمون رشد می شوند؛ عواملی که احتمالا در بیان ژن های PPARβ و PPARγ موثرند و می‌توان اختلاف بیان ژن دو گروه تمرینی را به آن ها نسبت داد (کیتینگ و دیگران، ۲۰۱۷؛ یوگوساوا[21] و دیگران، ۲۰۱۳؛ شی[22] و دیگران، ۲۰۱۷؛ رپتو[23] و دیگران، ۲۰۰۰؛ کرگ[24] و دیگران، ۲۰۰۸). توانایی HIIT در افزایش بیشتر جریان خون نسبت به LICT، موجب فراهمی بیشتر اکسیژن و مواد غذایی برای بافت های فعال حین ورزش می گردد و می تواند در تولید NO ناشی از تنش برشی مؤثر باشد. از طرفی، NO می تواند استرس اکسایشی، عوامل پیش التهابی و مولکول های چسبان را کاهش

1. 15-Deoxy-D12,14-prostaglandin J2
2. 9,13-Hydroxyoctadecadienoic acid
3. Adedapo
4. Eicosanoids
5. Pascual
6. Stanford
7. Kim & Yang
8. Reactive oxygen species
9. Extracellular signal-regulated kinases
10. Platelet-derived growth factor
11. Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt
12. Adedapo
13. Superoxide dismutase
14. Kim & Yang
15. Thomas
16. Nitric oxide
17. Yamada
18. Post-exercise oxygen consumption
19. Lu & Cheng
20. Boutcher
21. Yogosawa
22. Shi
23. Repetto
24. Krag

دهد و احتمالا در افزایش بیان ژن‌های PPARβ و PPARγ در گروه HIIT نسبت به LICT مؤثر بوده است (یوسفی پور و دیگران، ۲۰۱۰؛ والی و لکارپنتیر[1]، ۲۰۱۸؛ وانگ[2] و دیگران، ۲۰۱۲). مکانیزم های مربوط به متابولیسم لیپید، انسولین و هم فعال ساز-۱ آلفای گیرنده گامای فعال شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم[3] (PGC1α) نیز می توانند در بیشتر بودن میزان بیان ژن های PPARβ و PPARγ در گروه HIIT نسبت به LICT مؤثر باشند، چرا که HIIT نسبت به LICT تأثیر بیشتری بر PGC1α، حساسیت انسولین و نیمرخ لیپید دارند (راموس[4]، ۲۰۱۵).

از محدودیت های تحقیق حاضر، عدم امکان اندازه گیری میزان بیان ژن های دیگر درگیر در RCT مانند گیرنده لیپوپروتئین کم چگال[5] (LDLR) و گیرنده پاک کننده B1[6] (SRB1) در کبد بودند که در مکانیزم های RCT در کبد درگیرند. بیان ژن و فعالیت PPAR تحت تأثیر خوشه تمایزی۳۶[7] (CD36) و ox-LDL نیز قرار می گیرد (جعفری، ۲۰۱۹)، و عدم امکان اندازه گیری این متغیرها نیز از دیگر محدودیت های مطالعه حاضر بشمار می رود. از این رو پیشنهاد می شود در مطالعات آتی بیان ژن این متغیرها نیز مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده از آزمودنی های انسانی استفاده شود و عواملی چون نوع رژیم غذایی و میزان فعالیت بدنی با دقت کنترل گردد.

نتیجه گیری: از آنجا که PPARβ و PPARγ محرک بیان ژن های درگیر در RCT و سیستم آنتی اکسیدان می‌باشند، تمرینات منظم HIIT و LICT از طریق افزایش بیان ژن این عوامل، می تواند در کاهش خطر و پیشگیری از سکته قلبی مؤثر واقع شود. در مقایسه دو نوع تمرین، HIIT نسبت به LICT تأثیر بیشتری داشت، اما برای نتیجه گیری دقیق تر، به تحقیقات بیشتری در مورد سایر ژن ها و عوامل درگیر نیاز است.

قدردانی و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی شهید میرغنی بخصوص جناب آقای دکتر جواد میرغنی به دلیل همکاری در عملیات آزمایشگاهی، تقدیر و تشکر به عمل می آید.

منابع

Adedapo, A. A., Asunloye, O. O., & Adeoye, B. O. (2018). Peroxisome proliferator-activated receptor-review. *International Journal of Biochemistry Research & Review, 21***(2), 1-19.**

Askari, B., Rashidlamir, A., Askari, A., Habibian, M., & Saadatniya, A. (2018). Effect of eight weeks of cardiac rehabilitation training on PPAR-α gene expression in CABG patients. *Medical Laboratory Journal, 12***(2), 27-31.**

Back, S. S., Kim, J., Choi, D., Lee, E. S., Choi, S. Y., & Han, K. (2013). Cooperative transcriptional activation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 genes by nuclear receptors including Liver-X-Receptor. *BMB Reports, 46***(6), 322.**

Bentley-Hewitt, K. L., Hedderley, D. I., Monro, J., Martell, S., Smith, H., & Mishra, S. (2016). Comparison of quantitative real-time polymerase chain reaction with NanoString® methodology using adipose and liver tissues from rats fed seaweed. *New Biotechnology, 33***(3), 380-386.**

Boutcher, S. H. (2010). High-intensity intermittent exercise and fat loss. *Journal of Obesity,* **2011, 1-10.**

Cho, H. W., Shin, S., Park, J. W., Choi, J. Y., Kim, N. Y., Lee, W. K., ... & Cho, B. W. (2015). Molecular characterization and expression analysis of the peroxisome proliferator activated receptor delta (PPARδ) gene before and after exercise in horse. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences, 28***(5), 697.**

Cho, K., Song, Y., & Kwon, D. (2016). Conjugated linoleic acid supplementation enhances insulin sensitivity and peroxisome proliferator-activated receptor gamma and glucose transporter type 4 protein expression in the skeletal muscles of rats during endurance exercise. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 19***(1), 20.**

1. Vallée & Lecarpentier
2. Wang
3. Peroxisome proliferator-activated receptorgamma coactivator1-alpha
4. Ramos
5. Low density lipoprotein receptor
6. Scavenger receptor B1
7. Cluster of differentiation 36

Hashemi-Taklimi, M. S., Shabani, M., Shadmehri, S., Sherafati-Moghadam, M., & Fathalipour, M. (2019). The effect of 4 weeks high-intensity interval training (HIIT) on the content of PPARγ and PRDM16 in adipose tissue of diabetic obese male rats. *Feyz, 23*(4), 389-397. [Persian]

Hemati Farsani, Z., Banitalebi, E., Faramarzi, M., & Bigham-Sadegh, A. (2019). The effect of different intensities endurance and resistance training on expression Mir-133a and two transcription factors of osteogenic and adipogenic, Runx2 and PPARY on bone marrow in old male Wistar rats. *Sport Physiology, 11*(42), 61-78. [Persian]

Jafari, M., Rashidlamir, A., Dastani, M., Fathi, M., & Alavinya, S. E. (2018). The effect of cardiac rehabilitation on ApoA1 and ApoB in men with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass graft (CABG). *Medical Sciences Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, 28*(2), 117-123. [Persian]

Jafari, M. (2019). Effect of physical activity on prevention and treatment of atherosclerosis: focus on activity of ABCG5 and ABCG8 genes. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences, 21(3),* 13-23. [Persian]

Keating, S. E., Johnson, N. A., Mielke, G. I., & Coombes, J. S. (2017). A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obesity Review, 18*(8), 943-964.

Kim, T., & Yang, Q. (2013). Peroxisome-proliferator-activated receptors regulate redox signaling in the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology, 5*(6), 164.

Krag, M. B., Nielsen, S., Guo, Z., Pedersen, S. B., Schmitz, O., Christiansen, J. S., & Jørgensen, J. O. (2008). Peroxisome proliferator–activated receptor gamma agonism modifies the effects of growth hormone on lipolysis and insulin sensitivity. *Clinical Endocrinology, 69*(3), 452-461.

Liu, W. X., Wang, T., Zhou, F., Wang, Y., Xing, J. W., Zhang, S., ... & Wang, H. L. (2015). Voluntary exercise prevents colonic inflammation in high-fat diet-induced obese mice by up-regulating PPAR-γ activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 459*(3), 475-480.

Lu, C., & Cheng, S. Y. (2010). Thyroid hormone receptors regulate adipogenesis and carcinogenesis via crosstalk signaling with peroxisome proliferator-activated receptors. *Journal of Molecular Endocrinology, 44*(3), 143.

Mirghani, S. J., Peeri, M., Yekani, O. Y., Zamani, M., Feizolahi, F., Nikbin, S., ... & Khorasani, E. (2019). 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 Research Protocols, 8*(1), e10753.

Pascual, G., Fong, A. L., Ogawa, S., Gamliel, A., Li, A. C., Perissi, V., ... & Glass, C. K. (2005). A sumoylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-γ. *Nature, 437*(7059), 759-763.

Rahmati-Ahmadabad, S., Broom, D. R., Ghanbari-Niaki, A., & Shirvani, H. (2019). Effects of exercise on reverse cholesterol transport: A systemized narrative review of animal studies. *Life Sciences, 224*, 139-148.

Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Tjonna, A. E., Beetham, K. S., & Coombes, J. S. (2015). The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. Sports Medicine, *45*(5), 679-692.

Repetto, E. M., Carvalheira, J. B., Ignacchitti, I., & Saad, M. J. (2000). JNK activation and association with PPAR-[Gamma] in the muscle and liver of epinephrine treated rats. *Diabetes, 49*(5), A288-A288.

Shabani, M., Daryanoosh, F., Salesi, M., Kooshki Jahromi, M., & Fallahi, A. A. (2018). Effect of continuous training on the level of PPAR-γ and PRDM16 proteins in adipose tissue in overweight diabetes rats. *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences, 22*(3), 4-12. [Persian]

Shi, H. B., Shi, H. L., Zhang, X. Y., Chen, D. X., Duan, Z. P., & Ren, F. (2017). Protective effect of glycogen synthase kinase 3β inhibition via peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation in mice with acute liver failure. *Chinical Journal of Hepatology, 25*(3), 211-216.

Stanford, K. I., Lynes, M. D., Takahashi, H., Baer, L. A., Arts, P. J., May, F. J., ... & Chen, E. Y. (2018). 12, 13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. *Cell Metabolism, 27*(5), 1111-1120.

Szanto, A., Benko, S., Szatmari, I., Balint, B.L., Furtos, I., Rühl, R., ... & Larsson, H. (2004). Transcriptional regulation of human CYP27 integrates retinoid, peroxisome proliferator-activated receptor, and liver X receptor signaling in macrophages. *Molecular Cell Biology, 24*(18), 8154-8166.

Tatebe, N. T., Watanabe, K. S., Zeggar, S., Hiramatsu, S., Yan, M., Katsuyama, T., ... & Wada, J. (2017). LXR, PPARγ, and PPARδ agonists are not sufficient to demonstrate therapeutic potential against mouse model of systemic lupus erythematosus. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases, 7*(2), 128-136.

Thomas, A. W., Davies, N. A., Moir, H., Watkeys, L., Ruffino, J. S., Isa, S. A., ... & Webb, R. (2012). Exercise-associated generation of PPARγ ligands activates PPARγ signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism. *Journal of Applied Physiology, 112*(5), 806-815.

Vallée, A., & Lecarpentier, Y. (2018). Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/β-catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis. *Frontiers Immunology, 9*, 745.

Wang, R., Huang, W., & Liang, X. (2012). Involvement of mitogen-activated protein kinases and peroxisome proliferator-activated receptor γ in monosodium urate crystal-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine, 29*(5), 877-882.

Yaghoobpour Yekani, O., Azarbayjani, M. A., Peeri, M., & Farzanegi, P. (2018). Effect of type of training on markers of hepatocyte apoptosis in rats fed with high fat diet. *Yafteh, 19*(5), 106-116. [Persian]

Yamada, Y., Eto, M., Ito, Y., Mochizuki, S., Son, B.K., Ogawa, S., ... & Akishita, M. (2015). Suppressive role of PPARγ-regulated endothelial nitric oxide synthase in adipocyte lipolysis. *PLOS One, 10*(8).

Yogosawa, S., Mizutani, S., Ogawa, Y., & Izumi, T. (2013). Activin receptor-like kinase 7 suppresses lipolysis to accumulate fat in obesity through down-regulation of peroxisome proliferator–activated receptor γ and C/EBPα. *Diabetes, 62*(1), 115-123.

Yousefipour, Z., Oyekan, A., & Newaz, M. (2010). Interaction of oxidative stress, nitric oxide and peroxisome proliferator activated receptor γ in acute renal failure. *Pharmacology & Therapeutics, 125*(3), 436-445.

Zeiaadini Dashtkhaki, L., Rashid Lamir, A., & Naghibi, S. (2017). The effect of aquatic and dryland resistance training on peroxisome proliferator activated receptor-α gene expression in middle-aged women's peripheral blood mononuclear cell after coronary artery bypass grafting. *Annals of Applied Sport Science, 5*(4), 13-22.