

Research Paper

The Effect of 8 Weeks of High Intensity Training vs High Volume Training on TCF4/CHOP10 Gene Complexes of Subcutaneous Fat Tissue in Male Rats



Melika Khoshbin¹, Saeid Naghibi², Mohammad Shariatzadeh Joneydi³, *Maryam Vatandoust², Ali Zare Banaadkouki⁴

1. Department of Exercise Physiology, Payame Noor University, Alborz, Iran.
2. Department of Exercise, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.
3. Department of Exercise Physiology, Sport Sciences Research Institute, Tehran, Iran.
4. Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Islamic Azad University of Karaj, Alborz, Iran.



Citation Khoshbin M, Naghibi S, Shariatzadeh Joneydi M, Vatandoust M, Zare Banaadkouki A. [The Effect of 8 weeks of High Intensity Training vs High Volume Training on TCF4/CHOP10 Gene Complexes of Subcutaneous Fat Tissue in Male Rats (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(2):278-289. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>



ABSTRACT

Background and Objectives This study aims to evaluate the effect of different intensities of aerobic training on the expression of transcription factor 4 (TCF4) and C/EBP homologous protein (CHOP10) genes in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats.

Subjects and Methods In this experimental study, 32 male Wistar rats with a mean age of 6 weeks and a weight of 237±33 gr were used. Then, they were randomly divided into four groups of 8, including control group, moderate-intensity aerobic training (MIT), high-intensity aerobic training (HIT), and high-intensity interval aerobic training (HIIT). The MIT group trained at an intensity of 65% VO₂max for 47 minutes. The HIT group running at a speed of 20 meters per minute with an increasing inclination for 40 minutes. The HIIT group trained at an intensity of 90-100% VO₂max for 37 minutes. Adipose tissue sample was collected 24 hours after the last training session to evaluate the expression of TCF4 and CHOP10 genes by real-time PCR method.

Results There was a significant difference in the expression of CHOP10 gene in the subcutaneous tissue of male Wistar rats in the HIIT group compared to the MIT and control group (P=0.004). However, no significant difference was observed between HIIT and HIT groups (P=1). In addition, there was a significant difference in TCF4 gene expression in the HIIT group compared to the control group (P=0.006). However, no significant difference was observed between HIIT and HIT groups (P=1)

Conclusion The expression level of adipogenic genes decreased after HIIT. These findings indicate that this exercise is effective in controlling the expression of genes involved in fat metabolism.

Keywords Adipose tissue, Transcription factor 4, Endoplasmic reticulum stress, Aerobic training

Received: 20 Jun 2021

Accepted: 06 Oct 2021

Available Online: 01 Jun 2022

*** Corresponding Author:**

Maryam Vatandoust, Assistant Professor.

Address: Department of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (912) 4277951

E-Mail: maryam.vatandost@pnu.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Adipose tissue is an active endocrine organ that secretes bioactive molecules called adipokines that participate in the regulation of metabolic homeostasis. Some studies have reported that in addition to nutrition, some genes have an effect on the growth and proliferation of subcutaneous adipose tissue. One of these genes is transcription factor 4 (TCF4). Mutations in TCF4 can cause digestive problems that may result in the growth and proliferation of subcutaneous fat cells. Some genes act as an antagonist of TCF4 and prevent the reproduction and transcription of this gene. One of these genes is CHOP10 (C/EBP homologous protein). It is a basic-leucine zipper protein that plays a role in differentiation and apoptosis. The CHOP10 is involved in a variety of stress response pathways, including endoplasmic reticulum (ER) stress, redox stress, and nutrient deprivation. The functional role of CHOP10 in apoptosis and inhibition of adipose differentiation has already been reported.

One of the factors affecting fat metabolism is exercise. Exercise programs play a significant role in modulating the levels of adipokines secreted from adipose tissue and insulin resistance by reducing the number of fat cells, improving the secretory function of these cells, and reducing the content of macrophages in adipose tissue. It has been shown that the type and intensity of physical activity have different effects on energy metabolism. Aerobic exercises such as walking, cycling are low-cost therapeutic methods that are performed at low to moderate intensity for at least 30 minutes and 5 sessions per week to reduce metabolic risks, although, people are not able to implement these programs regularly. Therefore, there is a need for different intensities of aerobic exercises. High-intensity aerobic exercise has beneficial effects on important metabolic risk factors compared to low-intensity aerobic exercise. According to studies, adding intensity to

exercises is more effective than adding volume to exercises in improving metabolic diseases. In recent years, there have been extensive studies on high-intensity training (HIT) and high-volume training (HVT) in terms of their differences and similarities in adaptations. The present study aims to investigate the effect of 8 weeks of HIT compared to HVT on expression of TCF4 and CHOP10 genes in subcutaneous adipose tissue in male rats.

Methods:

In this experimental study, 32 male Wistar rats with a mean age of 6 weeks and a mean weight of 237 ± 33 g were selected. Then, they were randomly divided into four groups of 8 including control group, moderate-intensity training (MIT), high-intensity training (HIT), high-intensity interval training (HIIT). The MIT group ran at a constant intensity of 65% of VO_{2max} for 47 minutes. The HIT group ran at a speed of 20 meters per minute with an increasing slope for 40 minutes, and the HIIT group trained at an intensity of 90-100% of VO_{2max} for 37 minutes. Adipose tissue sampling was done 48 hours after the last training session to measure the expressions of TCF4 and CHOP10 genes by real-time PCR method. After collecting the data, they were analyzed in SPSS software, version 20 statistical. The significance level was $P < 0.05$. First, the normality of data distribution was examined using Shapiro-Wilk test. To determine the significance of the difference in variables among the study groups, Kruskal-Wallis test was used followed by the least significant difference test.

Results

The results of the Kruskal-Wallis test showed a significant difference between the three groups of HIIT, MIT and HIT in expression of TCF4 ($P=0.011$) and CHOP10 ($P=0.008$) genes (Figures 1 and 2) in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats.

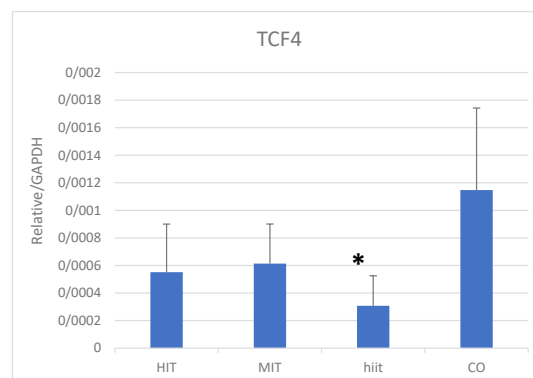


Figure 1. Changes in expression of TCF4 gene in different groups.* Significant difference compared to the control group ($P \leq 0.05$)

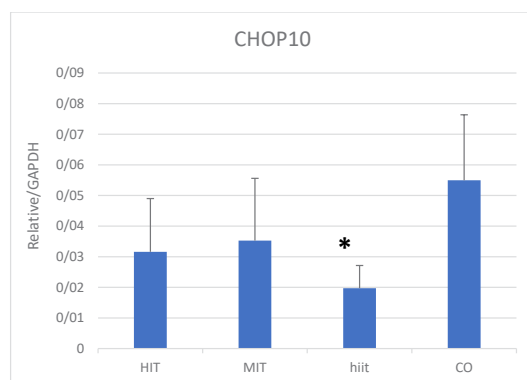


Figure 2. Changes in expression of CHOP10 gene in different groups. * Significant difference compared to the control group ($P \leq 0.05$)

There was a significant difference between the HIIT and control groups in TCF4 ($P=0.006$) and CHOP10 ($P=0.004$), but no significant difference was observed between the other groups.

Discussion

Overexpression of TCF4 causes higher production of primary adipocytes and their differentiation into subcutaneous fat. If this gene is overexpressed, it will cause obesity and related diseases such as hyperlipidemia, heart diseases, and diabetes. Overexpression of TCF4, which disrupts Wnt signaling pathway, stimulates the differentiation of primary adipocytes into mature adipocytes. Our results are consistent with the results of Fayaz et al. (2019), who showed that moderate-intensity aerobic activity reduced Wnt signaling compared to HIIT. Markewicz et al. (2019) concluded that TCF4 causes the differentiation of adipose tissue.

Evidence shows that CHOP10 temporarily inhibit the growth of primary adipocytes. Based on the findings of our study, HIIT increased the expression of CHOP10; as a result, primary fat cells were transformed into mature fat cells. Previous studies have shown that CHOP10 can protect cell survival by the regulation of autophagy in the early stages (before irreversible ER stress). Our results are consistent with the results of Bozi et al. (2016), who showed that aerobic exercise increased the amount of CHOP protein in a rat model of heart failure. In another study, it was reported that exercise increased the expression of ER proteins in the liver of obese rats and improved mitochondrial biogenesis.

More studies are needed to accurately understand the effective mechanisms caused by exercise. Since the role of exercise on mitochondrial biogenesis and fat metabolism has already been identified in many studies and it has been reported that the PGC1 α -ATF6 α signaling pathway increases CHOP protein level in skeletal muscles, more study on this

signaling pathway that is known as ER homeostasis, is recommended in skeletal or cardiac muscles.

It can be concluded that the expression of TCF4 and CHOP10 decreased after HIIT. These findings show that HIIT is effective in controlling the expression of genes involved in fat metabolism.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The procedures for conducting this study were registered in the ethics committee of [Payam Noor University](#) with the number IR.PNU.REC.1399.083. It should be noted that the animals in this study were treated in accordance with the guidelines for care and work with laboratory animals of Helsinki 1964.

Funding

This article is based on Melika Khoshbeen's master's degree thesis, which was registered in the Department of Physical Education and Sports Sciences of [Payam Noor Alborz University](#). All research costs have been borne by the researcher.

Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We are grateful to the laboratory officials of [Payam Noor Alborz University](#) who cooperated with us in this research.

مقاله پژوهشی

تأثیر ۸ هفته تمرینات شدید در مقابل تمرینات با حجم بالا بر کمپلکس ژنی فاکتور رونویسی ۴/۳ پروتئین همولوگ C/EBP-10 بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر

ملیکا خوشبین^۱، سعید نقیبی^۲، محمد شریعت‌زاده جنیدی^۳، مریم وطن‌دوست^۴، علی زارع بنادکوکوی^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، البرز، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

۳. گروه فیزیولوژی ورزش، پژوهشکده علوم ورزشی، تهران، ایران.

۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، البرز، ایران.

۴. فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، البرز، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Khoshbin M, Naghibi S, Shariatzadeh Joneydi M, Vatandoust M, Zare Banaadkouki A. [The Effect of 8 weeks of High Intensity Training vs High Volume Training on TCF4/CHOP10 Gene Complexes of Subcutaneous Fat Tissue in Male Rats (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(2):278-291. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2552>

چکیده



زمینه و هدف: هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر شدت‌های متفاوت تمرین هوازی بر بیان ژن‌های فاکتور رونویسی ۴ و پروتئین همول C/EBP-10 در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر و بیستار بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۶ هفته و وزن ۲۳۷±۳۳ گرم انتخاب شدند. سپس به صورت تصادفی در ۴ گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل، تمرین هوازی با شدت متوسط، تمرین هوازی پرشدت، تمرین هوازی تناوبی پرشدت قرار گرفتند که گروه تمرین هوازی با شدت متوسط با شدت ثابت ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به مدت ۴۷ دقیقه، گروه تمرین هوازی پرشدت دوییدن با سرعت ۲۰ متر در دقیقه با شیب فزاینده در مدت ۴۰ دقیقه و گروه تمرین هوازی تناوبی پرشدت با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به مدت ۳۷ دقیقه تمرین کردند. بافت‌برداری از بافت چربی ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی برای بررسی بیان ژن و پروتئین همولوگ فاکتور رونویسی ۴ به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در زمان واقعی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج بررسی‌ها نشان داد اختلاف معناداری در بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP-10 در بافت زیرجلدی رت‌های نر و بیستار فقط میان گروه تمرین هوازی تناوبی پرشدت نسبت به گروه‌های تمرین هوازی با شدت متوسط و کنترل وجود دارد ($P=0/004$)؛ با این حال میان گروه‌های تمرین هوازی تناوبی پرشدت و گروه‌های تمرینی دیگر تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=1$). همچنین مشخص شد اختلاف معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ در بافت زیرجلدی رت‌های نر و بیستار میان گروه تمرین هوازی تناوبی پرشدت نسبت به گروه کنترل ($P=0/006$) وجود دارد. با این حال، میان گروه‌های تمرین هوازی تناوبی پرشدت و تمرین هوازی پرشدت تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=1$).

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش نشان داد میزان ژن‌های آدیپوژنیک مورد مطالعه در پاسخ به تمرینات هوازی تناوبی پرشدت کاهش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهند فعالیت ورزشی به‌منظور کنترل میزان بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی مؤثر است.

کلیدواژه‌ها: بافت چربی، فاکتور رونویسی-۴، استرس شبکه آندوپلاسمی، تمرین هوازی

تاریخ دریافت: ۳۰ خرداد ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۱۴ مهر ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

دکتر مریم وطن‌دوست

نشانی: تهران، دانشگاه پیام نور، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۴۲۷۷۹۵۱ (۹۱۲) ۹۸+

رایانامه: maryam.vatandost@pnu.ac.ir

مقدمه

سایتوکاین‌ها، به افزایش فراخوانی ماکروفاژها به بافت چربی زیرجلدی منجر می‌شوند [۱۳]. یکی از عوامل تأثیرگذار بر متابولیسم چربی، انجام تمرینات ورزشی است. برنامه‌های تمرینی با کاهش در تعداد سلول‌های چربی، بهبود عملکرد ترشحی این سلول‌ها و کاهش محتوای ماکروفاژهای بافت چربی، در تعدیل سطوح آدیپوکاین‌های ترشح‌شده از بافت چربی و مقاومت انسولینی نقش بسزایی دارد [۱۴]. مطالعات نشان دادند تمرین و فعالیت بدنی، میزان اکسیداسیون کل بدن را افزایش می‌دهد و از این طریق انرژی لازم برای عضلات را فراهم می‌کند و نیمرخ لیپید را بهبود می‌بخشد [۱۵]. هرچند برخی از مطالعات، عدم تغییر نیمرخ لیپید به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی را گزارش کرده‌اند [۱۶].

علاوه بر موارد یادشده عدم فعالیت بدنی نیز یکی از فاکتور اصلی مرتبط با چاقی است [۱۷]. تمرین ورزشی آنزیم‌های لیپوژنیک و بیان ژن‌های دی‌نولیبوزنز مانند اسید چرب سنتتاز^۸ پروتئین پیوندی^۹ C1 تنظیم‌کننده استرول را کاهش می‌دهد و دسترسی به اسیدهای چرب زنجیره بلند برای سنتز تری‌گلیسرید را تنظیم می‌کند [۱۴]. نشان داده شده است که نوع و شدت فعالیت بدنی اثرات متفاوتی را بر متابولیسم انرژی ایفا می‌کنند [۱۸]. مطالعات فراوانی تأثیر تمرین هوازی را بر چاقی و کاهش وزن بررسی کرده‌اند [۱۹، ۲۰]. فعالیت‌های ورزشی هوازی مانند پیاده‌روی، دوچرخه‌سواری صرف‌نظر از مکان، روش‌های کم‌هزینه درمانی هستند که با شدت پایین تا متوسط با زمان حداقل ۳۰ دقیقه و ۵ جلسه در هفته به‌منظور کاهش خطرات متابولیسمی انجام می‌شوند. هرچند، اغلب مردم به‌طور منظم قادر نیستند این برنامه‌ها را اجرا کنند [۲۱]. از این‌رو نیاز به شدت‌های مختلف تمرین ورزشی مناسب است.

تمرینات هوازی شدید در مقایسه با تمرینات هوازی با شدت کم مزایای سودمندی را بر فاکتورهای خطرناک مهم متابولیسمی دارند [۲۲]. همچنین بنابر مطالعات انجام‌شده، شدت فعالیت ورزشی در مقابل حجم فعالیت عاملی مؤثرتر بر بهبود بیماری‌های متابولیسمی است [۲۳]. در سال‌های گذشته بحث‌های گسترده‌ای درباره تمرین شدید^{۱۰} و تمرینات با حجم بالا^{۱۱} از حیث تفاوت‌ها و شباهت‌هایشان در سازگاری‌ها شکل گرفته است. نشان داده شده است تمرین شدید نه‌تنها یک ابزار مناسب و سودمند برای ورزشکاران نخبه، بلکه برای جلوگیری از آسیب و توان‌بخشی نیز مفید است. بیشتر پژوهش‌ها بر تغییرات عملکرد استقامتی، سازگاری‌های عضلانی یا فواید سلامتی، به‌منظور ایده‌های بهتری در زمینه مکانیسم‌های مولکولی، تمرکز کرده‌اند [۲۱].

بافت چربی نوعی از بافت پیوندی است که نقش فیزیولوژیکی مهمی را در پستانداران ایفا می‌کند. در ابتدا تصور می‌شد بافت چربی صرفاً به‌عنوان یک انبار ذخیره چربی عمل می‌کند، اما امروزه بافت چربی به‌عنوان یک اندام اندوکرین فعال شناخته شده است که مولکول‌های بیواکتیو^۱ را که آدیپوکاین نامیده می‌شوند، ترشح می‌کند که در تنظیم هموستاز متابولیک مشارکت می‌کنند [۱]. برخی از تحقیقات ثابت کرده‌اند علاوه بر تغذیه، برخی از ژن‌ها نیز در رشد و تکثیر بافت چربی زیرجلدی تأثیر دارند [۲]. یکی از این ژن‌ها، پروتئین فاکتور رونویسی^۴ است. پروتئین فاکتور رونویسی^۴ به‌عنوان فاکتور رونویسی عمل می‌کند که به نقوش تقویت‌کننده ایمونوگلوبولین mu-E5/kap-pa-E2 متصل می‌شود. فاکتور رونویسی^۴، رونویسی را با اتصال به E (5-CANNTG-3) که معمولاً در SSTR2-INR^۳ یا عنصر آغازگر گیرنده سوماتوستاتین^۲ یافت می‌شود، فعال می‌کند [۳، ۴]. فاکتور رونویسی^۴ در درجه اول با ایجاد تمایز عصبی با اتصال به دی‌ان‌ای در رشد عصبی جنین در دوران بارداری نقش دارد، در حالی که در بزرگسالی فاکتور رونویسی^۴ در لنفوسیت‌ها، عضلات اسکلتی و دستگاه گوارش یافت می‌شود [۵].

جهش در فاکتور رونویسی^۴ باعث مشکلات گوارشی می‌شود که ممکن است نتیجه آن رشد و تکثیر سلول‌های چربی زیرپوستی باشد [۶]. اما یافته‌های دیگری نیز نشان می‌دهد برخی از ژن‌ها نیز به‌عنوان آنتی‌فاکتور رونویسی^۴ عمل کرده و مانع از تکثیر و رونویسی این ژن می‌شوند. یکی از این ژن‌ها پروتئین همولوگ^۵ است که به‌عنوان مهارکننده عملکرد این ژن عمل می‌کند [۷]. پروتئین همولوگ یک پروتئین bZIP^۸ است که در تمایز و آپوپتوز نقش دارد. پروتئین همولوگ در انواع مسیرهای پاسخ به استرس، از جمله استرس شبکه آندوپلاسمی (ER)^۹، فشار ردوکس و محرومیت از مواد مغذی نقش دارد [۸]. نقش عملکردی پروتئین همولوگ C/EBP در آپوپتوز [۹] و مهار تمایز چربی [۱۰] گزارش شده است. با ترویج تخریب سلول‌های β در پانکراس دیابت نقش دارد [۱۱]. بیان پروتئین همولوگ C/EBP را می‌توان با استفاده از سایتوکاین‌های التهابی از طریق سیگنالینگ نیتریک اکساید ایجاد کرد [۱۲]. اختلال در ژن پروتئین همولوگ C/EBP شروع دیابت ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی را کند می‌کند و این نشان می‌دهد همولوگ C/EBP فتوتیپ دیابتی را تشدید می‌کند [۱۱].

عواملی از قبیل افزایش میزان مصرف چربی و افزایش بیان ژنی

1. Bioactive molecules
2. Transcription Factor 4 (TCF4)
3. Somatostatin Receptor 2- Initiation Root
4. Somatostatin receptor 2
5. C/EBP homologous protein (CHOP10)
6. Basic leucine zipper domain
7. Endoplasmic Reticulum

8. (FAS) Fatty acid synthase, SREBP-1c
9. SREBP-1c
10. High Intensity Training (HIT)
11. High Volume Training (HVT)

شدند. ابتدا ۲ هفته و ۵ جلسه در هر هفته آشناسازی رت‌ها با تمرینات ورزشی ۱۵ دقیقه با سرعت ۵ تا ۱۵ متر انجام شد. پس از تقسیم‌بندی رت‌ها در گروه‌های تمرینی، توان هوازی میانگین رت‌های هر گروه براساس پروتکل هویدال و همکاران ارزیابی شد و شدت تمرینی هفته اول هر گروه مشخص شد. تمرینات ۸ هفته و ۵ روز در هفته براساس دستورالعمل شروع شد. کلیه تمرینات در صبح و براساس ترتیب مشخص انجام شد. گروه کنترل ۸ هفته همراه با ۴ گروه تمرینی پس از ۸ هفته تمرین ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ ساعت ناشتایی بافت‌برداری شدند. حیوانات با تزریق زایلانین و کتامین بیهوش شدند و برداشت بافت چربی زیرجلدی بلافاصله انجام شد. بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در تیوب وارد محلول نیترژن مایع شد و در دمای منفی ۸۰ درجه فریز شد. نمونه‌ها در آزمایشگاه تا زمان انجام آزمایشات ارزیابی مقدار تغییرات بیان ژن در فریزر منهای ۸۰ درجه نگهداری شدند.

حداکثر اکسیژن مصرفی حیوانات باتوجه‌به عدم دسترسی به ابزار مستقیم، با آزمون فزاینده بر روی نوارگردان مطابق با پروتکل هویدال و همکاران [۱۱] و با پروتکل غیرمستقیم ارزیابی شد. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_{2max} انجام شد. سپس رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، ۲ دقیقه شروع به دویدن کردند و هر ۲ دقیقه یک‌بار به میزان ۲ متر بر دقیقه تا سر حد واماندگی سرعت افزایش یافت. موش‌ها ۸ هفته پس از ۵ دقیقه گرم کردن (با سرعت ۵ متر بر دقیقه) به فعالیت پرداختند. تعداد جلسات در هر هفته ۵ جلسه بود. پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط شامل دویدن در ۶۵ درصد VO_{2max} در زمان کل ۴۷ دقیقه بود. تمرین شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن و ۳۷ دقیقه بدنه اصلی تمرین در ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود. پروتکل تمرین هوازی پرشدت شامل دویدن در سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در زمان ۴۰ دقیقه و با شیب فزاینده نوارگردان بود. تمرین شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن و ۳۰ دقیقه بدنه اصلی تمرین در ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود.

شیب تردمیل در هفته اول صفر بود و هر ۲ هفته، ۲ درصد بر شیب افزوده شد تا در هفته هشتم به ۸ درصد رسید [۱۲]. پروتکل تمرین هوازی تناوبی پرشدت شامل ۴ وهله تناوب شدید با زمان ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد VO_{2max} و ۴ وهله تناوب کم‌شدت با زمان ۳ دقیقه دویدن در ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} بود که در مجموع ۳۸ دقیقه طول کشید و شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۲۸ دقیقه بدنه اصلی تمرین بود. برای اطمینان از ایزولود بودن تمرین در هر ۳ گروه تمرینات ورزشی براساس روش روکنمو و همکاران عمل شد. براساس این روش زمان خالص تمرین در هر گروه براساس زمان، شدت و تکرار وهله‌های کار محاسبه و یکسان شد (فرمول شماره ۱).

به نظر می‌رسد افزایش تخریب ژنوم و استرس اکسیداتیو در گسترش بافت چربی زیرپوستی بدن، به‌دلیل سرعت بالای فرایندهای متابولیک جهت حفظ اعمال بیولوژیکی در این افراد باشد که می‌تواند به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و تخریب ژنوم منجر شود [۱۹].

مزیت‌های فعالیت بدنی منظم در سلامتی به‌خوبی اثبات شده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط، با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش آدیپوسایتوکاین‌های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی‌های التهابی-که در ابتلا به بیماری‌های مزمن نقش مهمی دارند- از بافت چربی را مهار می‌کنند [۲۳].

برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر در زمینه کنترل تعادل متابولیسم چربی، به‌ویژه به دنبال تمرینات با شدت‌های مختلف که اطلاعات کمی در این رابطه در دست است، به مطالعه ژن‌ها و مسیرهای متابولیک در شرایط مختلف نیاز است.

بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر شدت‌های مختلف تمرینات هوازی بر بیان ژن‌های فاکتور رونویسی ۴ و پروتئین همولوگ در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر نژاد ویستار است. چه‌بسا نتایج این تحقیق گامی باشد در جهت برنامه‌ریزی دقیق‌تر برای تمرینات ورزشی منظم‌تر در میان ورزشکاران و مربیان رشته‌های مختلف که نتایج آن در کل جامعه ورزشی اثربخش خواهد بود.

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی است و بر روی ۳۲ سر موش نر ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزن بدن 237 ± 33 گرم به‌عنوان نمونه تحقیق (خریداری شده از انستیتو رازی) انجام شد. موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی و در محیطی با میانگین دمای $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت 4 ± 55 درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به‌پرور بود. در تمام مراحل پژوهش، آب موردنیاز حیوانات به‌صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

موش‌ها به‌صورت تصادفی ساده به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: کنترل ۸ هفته^{۱۲}، تمرین هوازی با شدت متوسط^{۱۳}، تمرین هوازی پرشدت^{۱۴} و تمرین هوازی تناوبی پرشدت^{۱۵}. همچنین در همین زمان موش‌ها در گروه‌های تمرین و کنترل با تردمیل آشنا

12. 8-week control
13. Moderate-Intensity Training (MIT)
14. High-Intensity Training (HIT)
15. High-Intensity Interval Training (HIIT)

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر

ژن‌ها	توالی پرایمرها
Cyclin D	For: 5'- ATGCTGAGGAAGAAGATGTGGA -3' Rev: 5'- ATGAAACTGCGTGGATGGGA -3'
krox20	For: 5'- AGAAGAGGAAGGCAAGGATAGG -3' Rev: 5'- GAAGAGGGAGAAGATGAAGAGGA -3'

مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور

ژل آگارز استفاده شد. توالی mRNA مربوط به ژنهای TCF4 و CHOP10 با استفاده از مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی^{۱۸} استخراج شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار Allel ID ساخته شد و سپس هر پرایمر با نرم‌افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها ارزیابی شد (جدول شماره ۱) (شرکت سینا ژن). آزمایشات جهت بررسی هر ژن، ۲ بار انجام شد.

برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن موردنظر از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد. اطلاعات موردنیاز پس از جمع‌آوری، از طریق نسخه ۲۰ نرم‌افزار آماری SPSS در سطح معناداری $P < 0.05$ پردازش و تحلیل شدند و کلیه نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیروویلیک^{۱۹} بررسی شد. برای تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها در ۳ گروه یا بیشتر از آزمون آماری تحلیل واریانس (آنووا) یک‌راهه^{۲۰} (کروسکال والیس)^{۲۱} همراه با تست بونفرونی استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون شاپیروویلیک حاکی از طبیعی نبودن توزیع داده‌ها در هر گروه از تحقیق بود ($P < 0.05$). همچنین یافته‌های آنتروپومتریکی نمونه‌های پژوهش حاضر در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

18. National Center for Biotechnology Information (NCBI)
19. Shapiro-Wilk Test
20. one-way ANOVA
21. Kruskal-Wallis

$$\text{شدت فعالیت در تدرام‌های سنگین} = \frac{\text{مدت زمان تمرین در گروه تداومی}}{\text{مجموع زمان فعالیت در تناوب‌های سنگین}}$$

$$\text{شدت فعالیت در تدرام‌های سبک} = \frac{\text{مدت زمان تمرین در گروه تداومی}}{\text{مجموع زمان فعالیت در تناوب‌های سبک}}$$

شدت موردنظر فعالیت برای فعالیت تداومی

بنابراین با این روش مجموع ۲۸ دقیقه تمرین تناوبی در شدت‌های میانگین ۹۵ و ۵۵ درصد VO_{2max} معادل ۳۸ دقیقه تداومی در شدت ۶۵ درصد VO_{2max} محاسبه شد. بر همین منوال شدت تمرینات تداومی پرشدت نیز معادل سازی شد. به منظور از بین بردن اثرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌برداری در هر گروه انجام شد. موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی زیلازین و کتامین بیهوش شدند و بافت کبد جدا و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شد و سپس بلافاصله در میکروتیوب قرار داده شد و با استفاده از ایزت مایع منجمد شد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر منهای ۸۰ درجه انتقال داده شد.

بیان ژن‌های TCF4 و CHOP10 با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در زمان واقعی^{۱۶} بررسی شد. استخراج ریبونوکلئیک اسید^{۱۷} به صورت RNX-Pluse انجام شد و به منظور بررسی کیفیت و کمیت آن از روش اسپکتروفومتری و الکتروفورز بروی

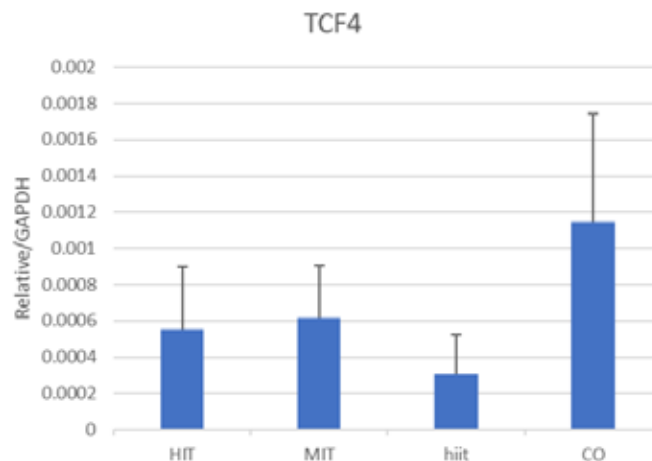
16. Real-Time PCR
17. Ribonucleic Acid

جدول ۲. مشخصات توصیفی داده‌های آنتروپومتریکی نمونه‌های پژوهش

گروه	تعداد (سر)	سن (هفته)	وزن بدن (کیلوگرم)	میانگین \pm انحراف معیار
گروه کنترل ۸ هفته	۸	۸	۲۳۶/۳۳۴/۵	۵۰/۲۳۲/۹
گروه تمرین تمرین هوازی با شدت متوسط	۸	۸	۳۱۳/۷۳۲/۶	۶۹/۱۳۳/۵۰
گروه تمرین تمرین هوازی با شدت متوسط	۸	۸	۳۱۰/۳۳۱/۴	۶۴/۲۳۴/۵۰
گروه تمرین تمرین هوازی تناوبی پرشدت	۸	۸	۲۹۵/۶۳۲/۲	۶۵/۷۳۶/۹۰

* نشانه اختلاف معنادار با گروه کنترل است.

مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور



جندی شاپور

تصویر ۱. تغییرات میانگین بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار در گروه‌های مختلف

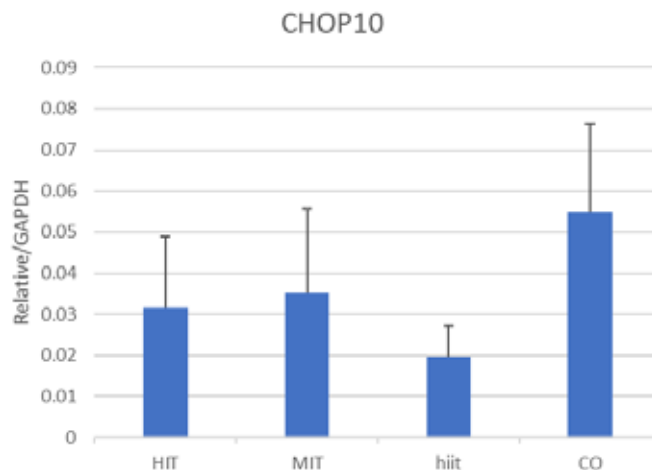
ندارد. مقایسه بین گروهی نشان داد تفاوت معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار میان گروه تمرین هوازی تناوبی پرشدت نسبت به گروه‌های کنترل وجود دارد. با این حال میان گروه‌های تمرین هوازی تناوبی پرشدت و تمرین هوازی پرشدت تفاوت معناداری مشاهده نشد. ضمناً اختلاف معناداری میان گروه تمرین هوازی با شدت متوسط و کنترل و تمرین هوازی پرشدت مشاهده نشد.

بررسی آزمون تعقیبی در گروه‌های تمرینی نشان داد اختلاف معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ میان گروه‌های کنترل و تمرین هوازی پرشدت وجود دارد. براساس یافته‌های حاصل از پژوهش ما مشخص شد، تمرین هوازی تناوبی پرشدت بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ را در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار کاهش می‌دهد. با بررسی در نتایج بررسی‌های صورت گرفته مشخص می‌شود که بیان بیش‌ازحد فاکتور رونویسی ۴ باعث تولید بیشتر سلول‌های چربی اولیه و تمایز آن‌ها به چربی زیرجلدی می‌شود. در صورتی که این ژن بیش‌ازحد بیان شود

نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد بین اثر ۳ شیوه تمرینات هوازی با شدت متوسط، تمرین هوازی پرشدت و تمرین هوازی تناوبی پرشدت بر بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ (تصویر شماره ۱) و پروتئین همولوگ (تصویر شماره ۲) بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار تفاوت معناداری وجود ندارد. نتایج بین گروهی نشان داد، بین گروه تمرین هوازی تناوبی پرشدت و کنترل تفاوت معناداری در بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ ($P=0/006$) و پروتئین همولوگ C/EBP- α ($P=0/004$) بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار وجود دارد، اما بین دیگر گروه‌ها تفاوت معناداری در مقادیر متغیرهای ذکر شده مشاهده نشد.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد بین شدت‌های مختلف تمرین هوازی با شدت متوسط، تمرین هوازی تناوبی پرشدت و تمرین هوازی پرشدت بر بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ در بافت چربی رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری وجود



جندی شاپور

تصویر ۲. تغییرات میانگین بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP- α بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار در گروه‌های مختلف

و همکاران [۳۰] اشاره کرد که به این نتیجه رسیدند که فاکتور رونویسی ۴ باعث تمایز بافت چربی می‌شود. همچنین نتایج بررسی آن‌ها نشان داد فاکتور رونویسی ۴ در تمایز سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئیدی که بخشی از سیستم ایمنی سازگار را تشکیل می‌دهند، دخیل است. همچنین بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ برای رشد سلول‌های سازنده لنفوئید بسیار حیاتی است و باعث ایجاد سلول‌های T و B می‌شود.

علاوه‌براین، فاکتور رونویسی ۴ رشد سلول‌های سرتولی، میوزن، ملائوزن و انتقال اپیتلیال مزانشیمی را تنظیم می‌کند. پس می‌توان نتیجه گرفت افزایش بیان ژن فاکتور رونویسی ۴ ضمن اینکه باعث تبدیل چربی‌های نوع اولیه به چربی‌های بالغ می‌شود، می‌تواند باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی بدن شود. با وجود این، این تنها مطالعه‌ای است که تاکنون تأثیر یک مداخله فیزیکی (فعالیت ورزشی با شدت‌های مختلف) را بر این ژن و مسیر سیگنالینگ آن را بررسی کرده است و برای مشخص شدن تأثیر تغییرات احتمالی ناشی از فعالیت بدنی بر آن، به تحقیقات گسترده‌تری نیاز است.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد بین ۳ شیوه تمرین هوازی با شدت متوسط، تمرین هوازی پرشدت و تمرین هوازی تناوبی پرشدت بر بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP-۱۰۰ در بافت چربی رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری وجود ندارد. مقایسه بین گروهی نشان داد تفاوت معناداری در بیان ژن پروتئین همولوگ C/EBP-۱۰۰ در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار میان گروه تمرین هوازی تناوبی پرشدت نسبت به گروه‌های تمرین هوازی با شدت متوسط و کنترل وجود دارد. باین حال میان گروه‌های تمرین هوازی تناوبی پرشدت و تمرین هوازی پرشدت تفاوت معناداری مشاهده نشد. ضمناً اختلاف معناداری میان گروه تمرین هوازی با شدت متوسط و گروه‌های کنترل و تمرین هوازی پرشدت مشاهده شد. از سویی دیگر تفاوت معناداری میان گروه کنترل نسبت به گروه تمرین هوازی پرشدت مشاهده شد. براساس یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر مشخص شد. تمرین هوازی تناوبی پرشدت بیان ژن پروتئین همولوگ را در بافت چربی زیرجلدی رت‌های نر ویستار کاهش می‌دهد.

بررسی نتایج نشان داد القای هورمون از سلول‌های چربی اولیه رشد مرتبط باعث گسترش کلون میتوزی و به دنبال آن بیان پروتئین اتصال‌دهنده ژن‌های CCAAT، C/EBP α و C/EBP β و تمایز در سلول‌های چربی می‌شود. ترتیب این وقایع بسیار مهم است، زیرا C/EBP α و C/EBP β ضدباکتری است و به‌طور زودرس باعث گسترش کلونال میتوزی موردنیاز برای تمایز می‌شود.

C/EBP α یک فعال‌کننده رونویسی از ژن C/EBP β است و در اوایل برنامه تمایز بیان می‌شود، اما فاقد فعالیت اتصال به دی‌ان‌ای است و در محلی‌سازی به سانترومرها موفق نمی‌شود تا

باعث به وجود آمدن چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن مانند چربی خون، بیماری‌های قلبی و دیابت می‌شود [۲۴].

بیان بیش از حد فاکتور رونویسی ۴ منفی غالب^{۲۲} که سیگنالینگ Wnt را مختل می‌کند، تمایز سلول‌های چربی اولیه به سلول‌های چربی بالغ را تحریک می‌کند. در حالی که فعال‌سازی سیگنالینگ Wnt از طریق فاکتور رونویسی ۴ توسط کلرید لیتیم باعث تمایز سلول‌های چربی می‌شود [۲۵]. اتصال Wnts مختلف به گیرنده‌های جزءبه‌جزء مربوطه و پروتئین‌های مربوط به گیرنده‌های لیپوپروتئین با چگالی کم^{۲۳} مسیرهای سیگنالینگ را فعال می‌کند که بیان ژن و عملکرد سلول را تغییر می‌دهد. مسیر Wnt متعارف به بسپج- β کاتنین در هسته منجر می‌شود. در آنجا خانواده فاکتورهای رونویسی TCF / LEF را فعال می‌کند. قرار گرفتن سلول‌های پیش‌ساز سلول چربی در معرض Wnts یا بیان خارج‌رحمی یک فرم فعال سازنده- β کاتنین با جلوگیری از القای PPAR γ و C/EBP α مانع از چربی‌زایی می‌شود [۲۶-۲۸]. مکانیسم دقیق درگیر شناخته شده نیست، اما احتمالاً شامل بیان ژن‌های TCF/LEF است زیرا بیان TCF غالب منفی (dnTCF) تا حدی اثرات مهار Wnt را نجات می‌دهد [۲۷، ۲۸]. علاوه‌براین، بیان dnTCF باعث تمایز خودبه‌خود سلول‌های پیش‌ساز سلول می‌شود که نشان می‌دهد مسیر سیگنالینگ Wnt متعارف در سلول‌های پیش‌ساز برای سرکوب چربی‌سازی عمل می‌کند.

یک کاندید جذاب برای یک مهارکننده چربی‌زایی ناشی از TCF، سیکلین D1 است؛ زیرا ژن آن یک هدف مستقیم از سیگنالینگ Wnt است و نشان داده شده است که فعالیت PPAR γ را متضاد می‌کند [۲۹]. هنگامی که فاکتور رونویسی ۴ با پروتئین E دیگری (TCF3²⁴ یا TCF12²⁵) یا با یک نسخه دیگر از خود همکاری می‌کند، تصور می‌شود دایمر پروتئین E مستقیماً رونویسی ژن محلی را در یک پروتئین جعبه E-هدف فعال کند. باین حال، سایر شرکای اتصال‌دهنده bHLH ممکن است سرکوبگرهای رونویسی، مانند ETO یا mSin3A را در همان مکان ژنومی جذب کنند [۲۷-۲۹]. از طرف دیگر، فعالیت فاکتور رونویسی ۴ با مهارکننده پروتئین‌های اتصال‌دهنده دی‌ان‌ای که خانواده‌ای از ۴ پروتئین دامنه اصلی ماریپج-حلقه^{۲۶} کوتاه هستند که فاکتور رونویسی ۴ را دنبال می‌کنند، مسدود می‌شود و این مانع از ارتباط دی‌ان‌ای می‌شود [۳۰].

هم‌راستا با پژوهش حاضر می‌توان به نتایج یافته‌های فیاض و همکاران [۳۱] اشاره کرد که نشان دادند فعالیت هوازی با شدت متوسط در مقایسه با تمرین هوازی تناوبی پرشدت، سیگنالینگ Wnt را کاهش می‌دهد. اما در مقابل می‌توان به تحقیق مارکویکز

22. Dominant Negative-TCF4 (Dn-TCF4)

23. Low-Density Lipoprotein Receptor Protein (LRP)

24. Transcription Factor 3

25. Transcription Factor 12

26. bHLH

محدودیت‌های دیگر شامل عدم بررسی تغییرات متابولیکی در طی دوره تمرین و پس از آن و عدم همکاری صددرصدی حیوانات مورد مطالعه در تمرینات ورزشی مورد نظر محقق بود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مراحل انجام این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه پیام نور با شماره IR.PNU.REC.1399.083 ثبت شد. قابل ذکر است که از حیوانات در این مطالعه مطابق با دستورالعمل مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی ۱۹۶۴ تبعیت شد.

حامی مالی

این مقاله بر اساس پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد ملیکا خوشبین که در گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه پیام نور البرز ثبت شده است، اجرا شده است. تمامی هزینه‌های پژوهش بر عهده محقق بوده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین آزمایشگاه دانشگاه پیام نور البرز که در این پژوهش با ما همکاری کردند، قدردانی می‌شود.

اینکه سلول‌های چربی اولیه از پایانه G1-S از مسیر کلون میتوزی عبور کنند. شواهدی ارائه شده است که ژن پروتئین همولوگ رشد سلول‌های چربی اولیه را به‌طور موقت متوقف می‌کند. با رسیدن سلول‌های چربی اولیه به فاز S، ژن پروتئین همولوگ با تنظیم کمتری همراه است، ظاهراً $P_{\alpha}P_{\alpha}C/EB$ را از محدودیت مهار می‌کند و امکان انتقال مجدد ژن $P_{\alpha}P_{\alpha}C/EB$ را فراهم می‌کند. همچنین، ژن پروتئین همولوگ با تنظیم مهارکننده پروتئاز N-استیل-آل-لو-نورو، از فعال شدن $P_{\alpha}P_{\alpha}C/EB$ ، بیان $P_{\alpha}P_{\alpha}C/EB$ و چربی‌جولگیری می‌کند [۳۲، ۳۳].

نتایج بررسی داده‌های تحقیقات نشان می‌دهد پروتئین همولوگ C/EBP-10 که از طریق تنظیم اتوفازی در مراحل اولیه (قبل از استرس استرس شبکه آندوپلاسمی برگشت‌ناپذیر) می‌تواند برای بقای سلولی محافظت کند. این فاکتور رونویسی پاسخ‌گو به استرس به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان ارتباط بین استرس پروتئین تاشو طولانی، یعنی استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز شناخته شده است [۳۴]. با توجه به دانش ما، هنوز هیچ مطالعاتی نشان نداده‌اند که پروتئین همولوگ C/EBP-10 مستقیماً به آپوپتوز منجر می‌شود. هم‌راستا با نتایج پژوهش ما می‌توان به نتایج تحقیق بوزی و همکاران [۳۵] اشاره کرد که نشان دادند تمرینات هوازی سبب افزایش میزان پروتئین همولوگ C/EBP-10 در رت‌های مدل سگته قلبی می‌شود. در پژوهش دیگری نیز گزارش شد که تمرین ورزشی بیان پروتئین‌های شبکه آندوپلاسمی کبد موش‌های چاق را افزایش می‌دهد و سبب بهبود بیویژن میتوکندری می‌شود. با توجه به کمبود مطالعات در زمینه استرس شبکه آندوپلاسمی و به‌خصوص ژن پروتئین همولوگ و تمرین ورزشی برای شناخت دقیق مکانیسم‌های تأثیرگذار ناشی از فعالیت ورزشی به تحقیقات بیشتری نیاز است.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش نشان داد میزان فاکتور رونویسی ۴ کاهش و پروتئین همولوگ ما نسبت به تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد. این یافته‌ها نشان می‌دهند فعالیت ورزشی به‌منظور کنترل میزان بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی مؤثر است.

از آنجایی که نقش تمرین ورزشی بر بیویژن میتوکندری و متابولیسم چربی در تحقیقات بسیاری مشخص شده و از طرفی گزارش شده است که مسیر سیگنالینگ $PGC1-\alpha-ATF6\alpha$ باعث افزایش پروتئین همولوگ C/EBP-10 عضله اسکلتی می‌شود [۳۲]. پیشنهاد می‌شود در تحقیقی مشابه این مسیر سیگنالینگ که تحت عنوان هموستاز شبکه آندوپلاسمی شناخته می‌شود، در عضله اسکلتی یا قلبی بررسی شود.

یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، تفاوت‌های ژنتیکی رت‌ها و تغییراتی است که ممکن است در مارکرهای مختلف در اثر افزایش سن در طول تحقیق ایجاد شده باشد و بر نتایج پژوهش مؤثر باشد.

References

- [1] Enns JE, Hanke D, Park A, Zahradka P, Taylor CG. Diets high in monounsaturated and polyunsaturated fatty acids decrease fatty acid synthase protein levels in adipose tissue but do not alter other markers of adipose function and inflammation in diet-induced obese rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 90(2-3):77-84. [DOI:10.1016/j.plefa.2013.12.002] [PMID]
- [2] Severinsen MCK, Schéele C, Pedersen BK. Exercise and browning of white adipose tissue—a translational perspective. *Curr Opin Pharmacol*. 2020; 52:18-24. [DOI:10.1016/j.coph.2020.04.004] [PMID]
- [3] Mansueto G, Armani A, Viscomi C, D’Orsi L, De Cegli R, Polishchuk EV, et al. Transcription factor EB controls metabolic flexibility during exercise. *Cell Metab*. 2017; 25(1):182-96. [DOI:10.1016/j.cmet.2016.11.003] [PMID] [PMCID]
- [4] Teixeira JR, Szeto RA, Carvalho VM, Muotri AR, Papes F. Transcription factor 4 and its association with psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1):19. [DOI:10.1038/s41398-020-01138-0] [PMID] [PMCID]
- [5] de Pontual L, Mathieu Y, Golzio C, Rio M, Malan V, Bodaert N, et al. Mutational, functional, and expression studies of the TCF4 gene in Pitt-Hopkins syndrome. *Human Mutat*. 2009; 30(4):669-76. [DOI:10.1002/humu.20935] [PMID]
- [6] Zweier C, Peippo MM, Hoyer J, Sousa S, Bottani A, Clayton-Smith J, et al. Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am J Hum Genet*. 2007; 80(5):994-1001. [DOI:10.1086/515583] [PMID] [PMCID]
- [7] Jiang WY, Xing C, Wang HW, Wang W, Chen SZ, Ning LF, et al. A Lox/CHOP-10 crosstalk governs osteogenic and adipogenic cell fate by MSCs. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(10):5097-108. [DOI:10.1111/jcmm.13798] [PMID] [PMCID]
- [8] Burman A, Kropski JA, Calvi CL, Serezani AP, Pascoalino BD, Han W, et al. Localized hypoxia links ER stress to lung fibrosis through induction of C/EBP homologous protein. *JCI Insight*. 2018; 3(16):e99543. [DOI:10.1172/jci.insight.99543] [PMID] [PMCID]
- [9] Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection. *Front Immunol*. 2019; 9:3083. [DOI:10.3389/fimmu.2018.03083] [PMID] [PMCID]
- [10] Manuel AM, Walla MD, Dorn MT, Tanis RM, Piroli GG, Frizzell N. Fumarate and oxidative stress synergize to promote stability of C/EBP homologous protein in the adipocyte. *Free Radic Biol Med*. 2020; 148:70-82. [DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.037] [PMID] [PMCID]
- [11] Yang Y, Liu L, Naik I, Braunstein Z, Zhong J, Ren B. Transcription factor C/EBP homologous protein in health and diseases. *Front Immunol*. 2017; 8:1612. [DOI:10.3389/fimmu.2017.01612] [PMID] [PMCID]
- [12] Andersen PA, Petrenko V, Rose PH, Koomen M, Fischer N, Ghiasi SM, et al. Proinflammatory cytokines perturb mouse and human pancreatic islet circadian rhythmicity and induce uncoordinated β -Cell clock gene expression via nitric oxide, lysine deacetylases, and immunoproteasomal activity. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(1):83. [DOI:10.3390/ijms22010083] [PMID] [PMCID]
- [13] Karaman S, Hollmén M, Robciuc MR, Alitalo A, Nurmi H, Morf B, et al. Blockade of VEGF-C and VEGF-D modulates adipose tissue inflammation and improves metabolic parameters under high-fat diet. *Mol Metab*. 2015; 4(2):93-105. [DOI:10.1016/j.molmet.2014.11.006] [PMID] [PMCID]
- [14] Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016; 5(2):153-62. [DOI:10.1080/21623945.2016.1191307] [PMID] [PMCID]
- [15] Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep*. 2014; 13(4):253-9. [DOI:10.1249/JSR.000000000000073] [PMID]
- [16] Zorba E, Cengiz T, Karacabey K. Exercise training improves body composition, blood lipid profile and serum insulin levels in obese children. *JJ Sports Med Phys Fitness*. 2011; 51(4):664-9. [PMID]
- [17] Ruegsegger GN, Booth FW. Running from disease: Molecular mechanisms associating dopamine and leptin signaling in the brain with physical inactivity, obesity, and type 2 diabetes. *Front Endocrinol*. 2017; 8:109. [DOI:10.3389/fendo.2017.00109] [PMID] [PMCID]
- [18] Biddle SJ, Batterham AM. High-intensity interval exercise training for public health: A big hit or shall we hit it on the head? *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015; 12:95. [DOI:10.1186/s12966-015-0254-9] [PMID] [PMCID]
- [19] Ross LM, Slentz CA, Zidek AM, Huffman KM, Shalurova I, Otvos JD, et al. Effects of amount, intensity, and mode of exercise training on insulin resistance and type 2 diabetes risk in the stride randomized trials. *Front Physiol*. 2021; 12:626142. [DOI:10.3389/fphys.2021.626142] [PMID] [PMCID]
- [20] Jiang Y, Tan S, Wang Z, Guo Z, Li Q, Wang J. Aerobic exercise training at maximal fat oxidation intensity improves body composition, glycemic control, and physical capacity in older people with type 2 diabetes. *J Exerc Sci Fit*. 2020; 18(1):7–13. [DOI:10.1016/j.jesf.2019.08.003] [PMID] [PMCID]
- [21] Fisher G, Brown AW, Brown MM, Alcorn A, Noles C, Winwood L, et al. High intensity interval-vs moderate intensity-training for improving cardiometabolic health in overweight or obese males: A randomized controlled trial. *Plos One*. 2015; 10(10):e0138853. [DOI:10.1371/journal.pone.0138853] [PMID] [PMCID]
- [22] Tjønnå AE, Leinan IM, Bartnes AT, Jenssen BM, Gibala MJ, Winett RA, et al. Low-and high-volume of intensive endurance training significantly improves maximal oxygen uptake after 10-weeks of training in healthy men. *Plos One*. 2013; 8(5):e65382. [DOI:10.1371/journal.pone.0065382] [PMID] [PMCID]
- [23] Francois ME, Little JP. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2015; 28(1):39-44. [DOI:10.2337/diaspect.28.1.39] [PMID] [PMCID]
- [24] Zhang X, Meng K, Pu Y, Wang C, Chen Y, Wang L. Hyperglycemia altered the fate of cardiac stem cells to adipogenesis through inhibiting the β -Catenin/TCF-4 pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 49(6):2254-63. [DOI:10.1159/000493828] [PMID]

- [25] Nakamura Y, Hinoi E, Iezaki T, Takada S, Hashizume S, Takahata Y, et al. Repression of adipogenesis through promotion of Wnt/ β -catenin signaling by TIS7 up-regulated in adipocytes under hypoxia. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832(8):1117-28. [DOI:10.1016/j.bbadis.2013.03.010] [PMID]
- [26] Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*. 2000; 289(5481):950-3. [DOI:10.1126/science.289.5481.950] [PMID]
- [27] Xu Y, Jiang Y, Jia B, Wang Y, Li T. Icaritin stimulates osteogenesis and suppresses adipogenesis of human bone mesenchymal stem cells via miR-23a-mediated activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Phytomedicine*. 2021; 85:153485. [DOI:10.1016/j.phymed.2021.153485] [PMID]
- [28] Bagchi DP, Nishii A, Li Z, DelProposto JB, Corsa CA, Mori H, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates adipose tissue lipogenesis and adipocyte-specific loss is rigorously defended by neighboring stromal-vascular cells. *Mol Metab*. 2020; 42:101078. [DOI:10.1016/j.molmet.2020.101078] [PMID] [PMCID]
- [29] Aamir K, Khan HU, Sethi G, Hossain MA, Arya A. Wnt signaling mediates TLR pathway and promote unrestrained adipogenesis and metaflammation: Therapeutic targets for obesity and type 2 diabetes. *Pharmacol Res*. 2020; 152:104602. [DOI:10.1016/j.phrs.2019.104602] [PMID]
- [30] Greb-Markiewicz B, Kazana W, Zarębski M, Ożyhar A. The subcellular localization of bHLH transcription factor TCF4 is mediated by multiple nuclear localization and nuclear export signals. *Sci Rep*. 2019; 9(1):15629. [DOI:10.1038/s41598-019-52239-w] [PMID] [PMCID]
- [31] Fayaz E, Damirchi A, Zebardast N, Babaei P. Cinnamon extract combined with high-intensity endurance training alleviates metabolic syndrome via non-canonical WNT signaling. *Nutrition*. 2019; 65:173-8. [DOI:10.1016/j.nut.2019.03.009] [PMID]
- [32] Pradhan RN, Zachara M, Deplancke B. A systems perspective on brown adipogenesis and metabolic activation. *Obes Rev*. 2017; 18:65-81. [DOI:10.1111/obr.12512] [PMID]
- [33] Dozoretz RW. C/EBP β lip-mediated augmentation of ER stress-triggered cell death: Mechanisms of action [PhD thesis]. Rehovot: The Weizmann Institute of Science; 2017. [Link]
- [34] Sun D, Wang C, Long S, Ma Y, Guo Y, Huang Z, et al. C/EBP- β -activated microRNA-223 promotes tumour growth through targeting RASA1 in human colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(9):1491-500. [DOI:10.1038/bjc.2015.107] [PMID] [PMCID]
- [35] Bozi LH, Jannig PR, Rolim N, Voltarelli VA, Dourado PM, Wisløff U, et al. Aerobic exercise training rescues cardiac protein quality control and blunts endoplasmic reticulum stress in heart failure rats. *J Cell Mol Med*. 2016; 20(11):2208-12. [DOI:10.1111/jcmm.12894] [PMID] [PMCID]