

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

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۰۱ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۹/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

محسن جعفری^{۱*}علی اصغر رواسی^۲^۱- گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، شیروان، ایران.^۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

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 و استار 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 (۴۰٪ 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 ($P \leq 0/05$)، 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.

* نویسنده مسئول: خراسان شمالی، شیروان، خیابان جنت، پلاک ۱۸۸.

تلفن: ۰۵۸-۳۶۲۷۵۰

E-mail: sport87mohsen@gmail.com

مقدمه

تأثیر یک گیرنده هسته‌ای به‌نام گیرنده ایکس کبدی (Liver X Receptor, LXR) و احتمالاً هومولوگ گیرنده کبدی ۱ (Liver X Receptor homolog-1, LRH-1) هستند که در کنترل فرآیندهای متابولیسمی مربوط به کلسترول نقش دارند.^۱ اکسی‌استرول‌ها که از مشتقات طبیعی کلسترول هستند، به‌عنوان لیگاندهای عمل LXR می‌کنند و بنابراین LXR و LRH1 را به‌عنوان حسگرهای کلسترول می‌شناسند.^۲

گیرنده‌های LXR (LXR α یا NR1H3 یا LXR β یا NR1H2) از

گروهی از ابرخانواده پروتئین‌های 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، ABCG8 و

گروه‌های این پژوهش در مرحله دوم (تمرین) شامل گروه کنترل با غذای پر چرب (N=5)، گروه رژیم غذایی پرچرب با تمرین HIT (N=5) و گروه رژیم غذایی پرچرب با تمرین LIT (N=5) 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, VO₂Max) سرعت نوارگردان هر دو دقیقه یک‌بار به میزان ۰/۳ متر بر ثانیه (دو متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات به واماندگی رسیدند. ملاک برای رسیدن به VO₂Max 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 (انحراف معیار) 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≤۰/۰۵)، از One-way ANOVA برای مقایسه سه گروه و از Least significant difference (LSD)

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

آماری معنادار بودند. این یافته مشابه با یافته‌های Kazeminasab, Hajjighasem و همکارانشان بود، ولی با یافته‌های Sahin, Ghanbari و Niaki و همکارانشان مشابه نبود.^{۷-۱۰}

Kazeminasab و همکاران در پژوهش خود تأثیر تمرینات روی تردمیل را بر بیان ژن $LXR\alpha$ و نیمرخ لپید مطالعه کردند. تمرینات به مدت چهار هفته (پنج جلسه در هفته، هر جلسه ۶۰ دقیقه) با سرعت ۲۸ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه انجام شدند. افزایش بیان ژن $LXR\alpha$ و بهبود نیمرخ لپید پس از تمرینات مشاهده شد.^۷ Hajjighasem 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 ۳۴ متر بر دقیقه تغییر معناداری در بیان ژن های 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 به ترتیب هشت، هفت و هشت هفته بود.^{۷،۹} بنابراین آزمودنی‌های این پژوهش بیشتر در معرض تمرینات ورزشی قرار

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 $LXR\alpha$ در گروه‌های پژوهش تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/000$)، بنابراین تجزیه و تحلیل یافته‌ها با LSD post-hoc test نشان داد که مقادیر میانگین $LXR\alpha$ بین گروه‌های کنترل با تمرین HIT ($P=0/000$)، کنترل با تمرین LIT ($P=0/001$) و تمرین HIT با تمرین LIT ($P=0/022$) معناداری متفاوت هستند ($P\leq 0/05$)، به طوری که بیشترین میزان بیان ژن $LXR\alpha$ در گروه تمرین HIT و کمترین میزان آن در گروه کنترل بود.

بحث

تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش نشان داد که میزان بیان ژن $LXR\alpha$ 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

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

متغیر	گروه‌ها	Mean±SD	نتایج آزمون One-way ANOVA
$LXR\alpha$ (Normalized data)	کنترل	$(1.014 \times 10^{-10}) \pm (1.189 \times 10^{-11})$	DF=۲
	تمرین HIT	$(5.086 \times 10^{-10}) \pm (1.351 \times 10^{-11})$	F=۲۵/۸۸۴
	تمرین LIT	$(2.516 \times 10^{-10}) \pm (7.72 \times 10^{-11})$	P=0/000

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

متغیر	برونداد آزمون $LXR\alpha$	مقایسه گروه‌های ۱ و ۲	مقایسه گروه‌های ۱ و ۳	مقایسه گروه‌های ۲ و ۳
$LXR\alpha$ (Normalized data)	اختلاف میانگین‌ها	4.07×10^{-9}	1.5×10^{-8}	2.57×10^{-9}
	خطای استاندارد	5.72×10^{-10}	5.72×10^{-10}	5.72×10^{-10}
	P	0/000	0/022	0/001

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 PPAR γ است. PPAR γ نیز فعالیت LXR α 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 LXR α 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.

گرفتند که می‌تواند محرک مؤثری برای افزایش بیان ژن LXR باشد. یکی از تنظیم‌کننده‌های مثبت فعالیت LXR، پروتئینی به‌نام PPAR γ 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 PPAR γ می‌باشد ژن مربوط به گیرنده روبنده CD36 کلاس B (Scavenger receptor B-cluster of differentiation, SRBCD36) می‌باشد که مسئول مصرف LDL اکسید شده (Oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) است.^{۱۱، ۱۲} تحریک پروتئین کیناز فعال‌شونده با استرس (Stress-activated protein kinase, SAPK) و پروتئین کیناز p38 فعال شونده با میتوزن (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

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, Llaverrías 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 PPAR α 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 LXR α in rat liver. *Cell J* 2017;19(1):45-9.
8. Hajjighasem 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 gene expression in response to intensive treadmill running and red *Crataegus pentagyna* (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, Baekx 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.

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.

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 LXR α 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 LXR α gene expression between groups ($P \leq 0.05$), as highest levels of LXR α 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 LXR α gene expression that may be a predictive mechanism for atherosclerosis especially in obese persons. Also, HIT training was more effective in elevation of LXR α gene expression.

Keywords: atherosclerosis, exercise, liver x receptors.

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