

The Effect of Different Exercise Training Methods on TIF2 Gene Expression in Subcutaneous Adipose Tissue of Male Wistar Rats

Abstract

Background and aim: TIF2 is one of the PPAR- γ regulatory cofactors in adipose tissue that can affect lipolysis and thermogenesis processes; however, the effect of different exercise training methods on the expression of this gene in subcutaneous adipose tissue has not been precisely determined. This study aimed to investigate the impact of different training methods on the expression of the TIF2 gene in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats. **Materials and Methods:** For this purpose, 32 eight-week-old male Wistar rats with an average weight of 237 ± 33 gr were purchased from Razi Institute. The rats were housed in special polycarbonate cages under standard conditions (temperature $22 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$, humidity $55 \pm 4\%$, and a 12:12 h light-dark cycle). During the study, all animals had free access to food and water. After two weeks of adaptation, they were randomly assigned to four groups (N=8): 1. Control, 2. Moderate-intensity aerobic training (MIT), 3. High-intensity aerobic training (HIT), and 4. High-intensity interval training (HIIT). The training program was implemented for eight weeks, with five sessions per week. After the end of the training period, the expression level of the TIF2 gene was measured using the RT-PCR method in subcutaneous fat samples of the abdominal area. One-way analysis of variance with LSD test was used at a significant level ($P < 0.05$). **Results:** The results of the study showed that all three training models significantly reduced TIF2 gene expression in the subcutaneous adipose tissue of rats ($P < 0.05$). However, TIF2 gene expression in the HIT group decreased more than in the HIIT and MIT groups ($P = 0.001$). No significant difference was observed between the training groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The HIT training model appears to have a greater effect on TIF2 gene expression in subcutaneous adipose tissue than MIT and HIIT, and may also have an effect on other metabolic processes in subcutaneous fat, although further research is needed.

Keywords: Training, Subcutaneous Adipose Tissue, Gene Expression, TIF2, Rat



تأثیر شیوه‌های متفاوت تمرینی بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

امیرحسین توسلی^۱، محمد شریعت زاده جنیدی^۲، جواد رمضانی^{۳*}

کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی کاربردی، دانشگاه پیام نور، مرکز کرج

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران

۳. استادیار گروه علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: TIF2 یکی از کوفاکتورهای تنظیم‌کننده PPAR γ در بافت چربی است که می‌تواند بر فرآیندهای لیپولیز و ترموژنز تأثیر بگذارد؛ با این حال، تأثیر شیوه‌های مختلف تمرینات ورزشی بر بیان این ژن در بافت چربی زیرجلدی به‌طور دقیق مشخص نشده است. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر شیوه‌های مختلف تمرین بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی نر ویستار بود. **روش تحقیق:** بدین منظور تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزن 237 ± 33 گرم از انستیتو رازی خریداری شد. موش‌ها در محیطی با میانگین دمای $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت 55 ± 4 درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. در طول تحقیق، تمامی حیوانات به غذا و آب دسترسی آزاد داشتند. بعد از دو هفته سازگاری با محیط، به‌صورت تصادفی در چهار گروه هشت‌تایی شامل گروه ۱. کنترل، ۲. تمرین هوازی با شدت متوسط (MIT)، ۳. تمرین هوازی پرشدت (HIT) و ۴. تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) قرار گرفتند. برنامه‌ی تمرینی به مدت هشت هفته و با تواتر پنج جلسه در هفته اجرا شد. پس از پایان دوره تمرینی، نمونه‌برداری از بافت چربی زیرجلدی ناحیه شکم انجام شد و میزان بیان ژن TIF2 با روش RT-PCR سنجیده شد. از آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه همراه با تست LSD در سطح معنی‌داری ($p < 0/05$) استفاده گردید. **یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد که هر سه مدل تمرین، کاهش معناداری بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی دارد ($P < 0/05$). هر چند بیان ژن TIF2 در گروه HIT نسبت به گروه‌های HIIT و MIT، کاهش بیشتری داشت ($P = 0/001$). هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های تمرینی مشاهده نشد ($P > 0/05$). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد مدل

* نویسنده مسئول، آدرس: تهران، خیابان نخل، دانشگاه پیام نور، دانشکده علوم انسانی، گروه علوم ورزشی،

صندوق پستی ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵.

پست الکترونیک: J_Ramezani@pnu.ac.ir

تمرینی HIT نسبت به MIT و HIIT، اثر بیشتری بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی داشته و ممکن است بر فرایندهای متابولیکی چربی‌های زیرجلدی اثرگذارتر باشد، هرچند به تحقیقاتی بیشتری نیاز است.

واژه‌های کلیدی: تمرین، چربی زیرجلدی، بیان ژن، TIF2، موش صحرایی

مقدمه

چربی‌های زیرجلدی یا چربی‌های زیرپوستی، به آن دسته از سلول‌های چربی گفته می‌شوند که در زیر پوست بدن ذخیره می‌شوند. این چربی‌ها ترکیبی از سلول‌های چربی سفید، قهوه‌ای و بژ رنگ هستند. اکثر سلول‌های چربی بدن، زیرپوست ذخیره می‌شوند. در خصوص چربی‌های زیرپوستی باید به این نکته اشاره کرد که، بدن برای ادامه حیات و بخصوص حفظ دما، نیاز به درصد مشخصی از چربی زیرپوستی سالم و طبیعی دارد، اما تجمع بیش از حد چربی‌های زیرپوستی می‌تواند تناسب اندام را تحت تأثیر قرار داده یا باعث عدم تنظیم و تعادل هورمونی شود (۱). در ابتدا تصور می‌شد که بافت چربی صرفاً به عنوان یک انبار ذخیره چربی عمل می‌کند، اما امروزه بافت چربی به عنوان یک اندام اندوکراین فعال شناخته شده است که مولکول‌های بیواکتیو^۱ که آدیپوکاین نامیده می‌شوند، ترشح می‌کند که در تنظیم هموستاز متابولیک مشارکت می‌کنند (۲). تحقیقات زیادی ثابت کرده‌اند که عدم تعادل بین آدیپوسایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی در بافت چربی نقش مهمی را در گسترش عوارض وابسته به چاقی ایفا می‌کند (۳، ۴). برخی از تحقیقات ثابت کرده‌اند که علاوه بر تغذیه، برخی از ژن‌ها نیز در رشد و تکثیر بافت چربی زیرجلدی تأثیر دارند (۵، ۶). یکی از این ژن‌ها، گیرنده فعال شده تکثیرکننده پراکسی زوم گاما^۲ (PPAR γ) است که در بافت چربی، روده بزرگ و ماکروفاژها بیان می‌شود. دو ایزوفرم PPAR γ در انسان و موش مشاهده می‌شود: PPAR- γ 1 که تقریباً در تمام بافت‌ها به جز عضله وجود دارد و PPAR- γ 2 که بیشتر در بافت چربی و روده یافت می‌شود (۷).

یکی از عواملی که بر میزان بیان PPAR- γ در بافت چربی اثر دارد، پروتئینی به نام فاکتور واسطه رونویسی^۳ ۲ (TIF2) می‌باشد. این پروتئین که با نام فعال‌کننده کمکی گیرنده هسته‌ای^۴ ۲ (NCoA-2) نیز شناخته می‌شود، پروتئینی است که در انسان توسط ژن NCoA2 رمزگذاری می‌گردد. NCoA-2 همچنین اغلب به عنوان پروتئین متقابل گیرنده گلوتامات^۵ (GRIP1)، کوآکتیویاتور گیرنده استروئید-۲^۶ (SRC-2) یا TIF2 نامیده می‌شود. NCoA-2 یک پروتئین هسته تمرکز رونویسی است که شامل چندین حوزه تعامل گیرنده هسته‌ای و فعالیت استیل ترانسفراز هیستون ذاتی است. NCoA-2 توسط گیرنده‌های هسته‌ای فعال شده لیگاند به سایت‌های

1. Bioactive Molecules

2 . Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma

3 . Transcriptional Intermediary Factor 2

4 . Nuclear Receptor Coactivator 2

5 .Glutamate Receptor-Interacting Protein

6. Steroid Receptor Coactivator-2 (SRC-2)



ارتقاء اسید دئوکسی ریبونوکلیک^۱ (DNA) به کار گرفته می‌شود. NCOA-2 به نوبه خود استون‌هایی را استیله می‌کند که باعث می‌شود DNA پایین دست برای رونویسی بیشتر چربی به کار گرفته شود. از این رو، NCOA-2 به گیرنده‌های هسته‌ای در تنظیم بیان بیشتر DNA کمک می‌کند (۸، ۹). گزارش شده است در بافت چربی سفید، عدم وجود TIF2 فعالیت PPAR γ را کاهش داده و تجمع چربی را کاهش می‌دهد (۱۰)، در حالی که در بافت چربی قهوه‌ای تعامل بین SRC-1 و فعال‌کننده‌ی PPAR γ نوع ۱ آلفا^۲ (PGC-1 α) را تسهیل کرده که باعث تحریک فعالیت ترموژنیک PGC-1 α می‌شود. نکته جالب توجه اینکه، یک رژیم غذایی پرچرب نسبت بیان ژن TIF2/SRC1 را افزایش می‌دهد که می‌تواند به افزایش وزن کمک کند (۱۱). این نتایج نشان می‌دهد که سطح نسبی SRC1/TIF2 می‌تواند متابولیسم انرژی را تعدیل کند (۱۲).

با توجه به نتایج متناقض مطالعات گذشته درخصوص نقش انواع تمرین ورزشی بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی و همچنین متابولیسم چربی‌ها، یافته‌های این تحقیق می‌تواند گامی موثر در جهت کاهش این تناقض باشد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که ورزش تغییرات قابل توجهی را در بیان ژن در بافت چربی زیرجلدی ایجاد می‌کند، مانند افزایش بیان برخی تنظیم‌کننده‌های متابولیک مانند فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده بتا ۲^۳ (TGF- β 2) که با بهبود تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین در هر دو مدل انسانی و حیوانی مرتبط است (۱۳، ۱۴). با این حال، ارتباط این یافته‌ها با بیان ژن TIF2 به طور مستقیم مورد توجه قرار نگرفته است. یافته‌های متناقضی در مورد تأثیر انواع و شدت ورزش بر بیان ژن وجود دارد. به عنوان مثال، نشان داده شده است که تمرین مداوم با شدت متوسط، بیان TGF- β را در موش‌های صحرایی دیابتی و یستار کاهش می‌دهد، در حالی که مطالعات دیگر نشان می‌دهند که ورزش حاد یا کوتاه‌مدت ممکن است ژن‌های چربی‌زای خاصی را در بافت چربی سفید تنظیم کند (۱۵، ۱۶). این تناقضات سؤالاتی را در مورد اینکه آیا الگوهای مشابه برای TIF2 اعمال می‌شود یا خیر ایجاد می‌کند. تحقیقات دیگر در مورد بیان ژن ناشی از ورزش در بافت چربی نتایج ناهمبستگی را بین ذخایر چربی زیرجلدی و سایر ذخایر چربی و همچنین بین مداخلات ورزشی حاد و مزمن نشان داده است (۱، ۱۷). این تنوع تلاش‌ها و نتایج، تعمیم یافته‌ها به TIF2 را پیچیده می‌کند. با توجه به این اختلافات، نیاز اساسی به مطالعات هدفمند وجود دارد که بررسی کنند آیا تمرینات متفاوت ورزشی به طور خاص بر بیان TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی نر و یستار تأثیر می‌گذارد یا خیر؟ چنین تحقیقاتی می‌تواند روشن کند که آیا اثرات مشاهده‌شده در پروتکل‌های مختلف تمرین یکسان است یا به عواملی مانند شدت، مدت یا شرایط متابولیک بستگی دارد؟

روش تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تجربی و آزمایشگاهی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل بود. تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با سن هشت هفته و میانگین وزن بدن 237 ± 33 گرم به عنوان نمونه تحقیق از انستیتو رازی تهران خریداری شدند. موش‌ها در محیطی با میانگین دمای $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت 55 ± 4 درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. در طول تحقیق، تمامی حیوانات به غذای ویژه موش و آب دسترسی آزاد داشتند.

1. Deoxyribonucleic Acid

2. PPAR γ coactivator 1 alpha

3. Transforming growth factor-beta 2

غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به‌پرور بود. بعد از یک هفته آشنایی با محیط و همچنین تمرینات روی تردمیل مخصوص حیوانات، موش‌ها به صورت تصادفی ساده به چهار گروه هشت تایی شامل: ۱. کنترل، ۲. تمرین هوازی با شدت متوسط^۱ (MIT)، ۳. تمرین هوازی پرشدت^۲ (HIT) و ۴. تمرین تناوبی پرشدت^۳ (HIIT) تقسیم شدند.

پس از گروه‌بندی موش‌ها، میانگین توان هوازی موش‌های هر گروه بر اساس پروتکل هویدال و همکاران ارزیابی شد و شدت تمرینی هفته اول هر گروه مشخص گردید. تمرینات به مدت هشت هفته و با تواتر پنج روز در هفته بر اساس دستورالعمل شروع شد. کلیه تمرینات در صبح و بر اساس ترتیب مشخص انجام گرفت. پس از هشت هفته تمرین و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و همچنین ۱۲ ساعت ناشتایی، بافت برداری از موش‌ها انجام شد. تمامی مراحل نگهداری و قربانی کردن موش‌ها براساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. این مطالعه با تصویب در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه پیام نور با کد اخلاق IR.PNU.REC.1400.052 انجام شد. حیوانات با تزریق داخل صفاقی زایلازین (۵ mg/kg) و کتامین (۵۰ mg/kg) بیهوش شده و برداشت بافت چربی زیرجلدی از ناحیه شکمی انجام شد (۱۸). بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در میکروتیوب قرار داده و در محلول نیتروژن مایع گذاشتیم. وزن موش‌ها نیز توسط ترازوی Seca مدل ۸۵۲ با دقت ۱ گرم، در ابتدا و پایان پژوهش اندازه‌گیری شد.

برای استخراج RNA ابتدا ۷۰ میلی‌گرم از بافت چربی حیوان را با محلول Trizol ساخت شرکت thermofisher با کد نامبر ۱۵۵۹۶۰۲۶ مخلوط کرده و هموژن بافت بصورت کامل با استفاده از هموژنایزر IKA مدل T10 انجام شد، سپس ۷۰۰ میکرولیتر از کیازول روی نمونه لیز شده ریخته شد. با پیپتاژ کردن، آنها را با هم ترکیب کرده و ۵ تا ۱۰ ثانیه ورتکس انجام شد و سپس به مدت پنج دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به آن اضافه و ۱۵ ثانیه به خوبی مخلوط شد (بدون ورتکس). میکروتیوب را به مدت پنج دقیقه بر روی یخ یا دمای ۴°C قرار داده و سپس در ۱۲۰۰ RPM در ۴°C به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. با استفاده از سمپلر زرد و کریستالی با دقت تمام محلول شفاف رویی را که حاوی RNA بود را جدا کرده و به میکروتیوب دیگر انتقال داده شد. به میکروتیوب‌های حاوی مایع شفاف، به اندازه‌ی برابر با آن ایزوپروپانول اضافه کرده و به منظور افزایش غلظت RNA استخراج شده، از ۱ μL ۱ گلیکوژن (با غلظت ۱۰ mg/ml) برای افزایش رسوب RNA استفاده شد. این ترکیب را به آرامی مخلوط و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴°C انکوبه شد. مخلوط در ۱۲۰۰ RPM در ۴°C به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. فاز رویی به آرامی و با استفاده از سمپلر زرد دور ریخته و رسوب به همراه مخلوط رویی با اتانول ۷۵ درصد شست‌وشو داده شد. ۱ ml اتانول ۷۵٪ به رسوب اضافه و خیلی کوتاه ورتکس انجام گرفت. محلول در ۷۵۰۰ RPM و در دمای ۴°C به مدت هشت دقیقه سانتریفوژ شد (این مرحله به منظور کاهش آلودگی فنولی دو بار تکرار شد). فاز رویی دور ریخته و به مدت ۱۵ دقیقه اجازه داده شد که رسوب نیمه خشک شود. پس از نیمه خشک شدن رسوب، ۲۰-۳۰ میکرولیتر آب DEPC به آن اضافه شد. برای حل شدن رسوب، میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۶۰°C - ۵۵°C قرار داده شد. سپس به ۱ μg از محلول RNA استخراج شده، ۱ μl بافر ۱ (۱۰X) Dnase I و ۰/۵ μl آنزیم Dnase I (۰/۵U) اضافه کرده و با آب DEPC به حجم ۱۰ μl رسانده شد. سپس میکروتیوب‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷°C

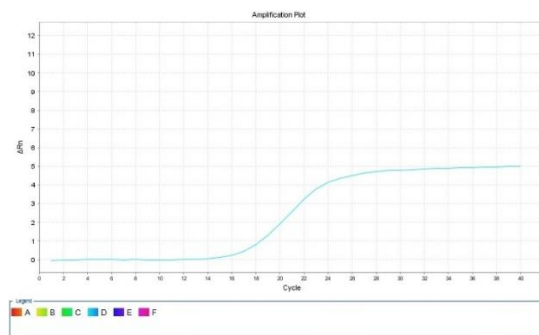
قرار داده شد، آنگاه به منظور خنثی‌سازی ۱ Dnase، ۱۰۰ μl EDTA به آن اضافه شد تا رسوب RNA در آن حل شود. برای حل شدن رسوب، میکروتیوب‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۵°C قرار داده شد، سپس نمونه‌های RNA استخراج شده در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در مرحله سنتز cDNA، تمام مواد کیت از دمای ۲۰- و نمونه‌ها از ۷۰- درجه سانتی‌گراد خارج کرده و پس از آب شدن به روی یخ منتقل شدند. مواد قبل از استفاده، ورتکس کوتاه و اسپین شدند. جهت تهیه میکس RT، ۵ میکرولیتر بافر RT به همراه آنزیم RT، ۱ میکرولیتر پرایمر طراحی شده (جدول ۱) و ۳ میکرولیتر آب DEPC مخلوط گردید و سپس در حجم‌های ۹ میکرولیتر در میکروتیوب‌های ۰.۲ میلی‌لیتری توزیع شد. میکروتیوب‌های آماده شده حاوی میکس RT و نمونه RNA در دستگاه Dry block heater ساخت شرکت کیاژن، ایران گذاشته شد و برنامه دمایی زیر (جدول ۲) انجام گرفت. نمونه‌های cDNA آماده شده تا زمان استفاده در ۲۰- درجه نگهداری شدند. از کیت Easy cDNA Synthesis Kit ساخت شرکت پارس‌توس ایران برای سنتز cDNA استفاده شد. مراحل تکثیر ژن GAPDH و TIF2 و همچنین منحنی ذوب ژن TIF2 در شکل‌های ۱، ۲ و ۳ آورده شده است.

جدول ۱. توالی پرایمر TIF2 به همراه ژن کنترل GAPDH

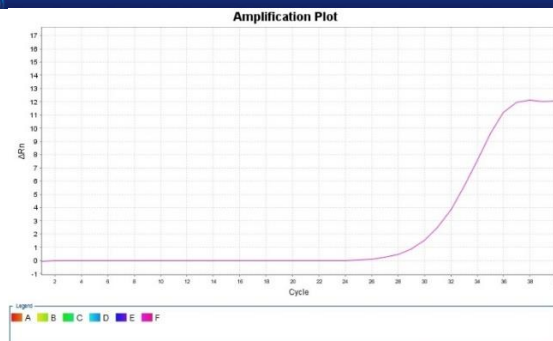
ژن	توالی پرایمر
TIF2	For: 5'- AGAAGAGGAAGGCAAGGATAGG -3' Rev: 5'- GAAGAGGGAGAAGATGAAGAGGA -3'
GAPDH	For: 5'- GACATGCCGCCTGGAGAAAC -3' Rev: 5'- AGCCAGGATGCCCTTTAGT -3'

جدول ۲. برنامه‌ی Real-Time PCR

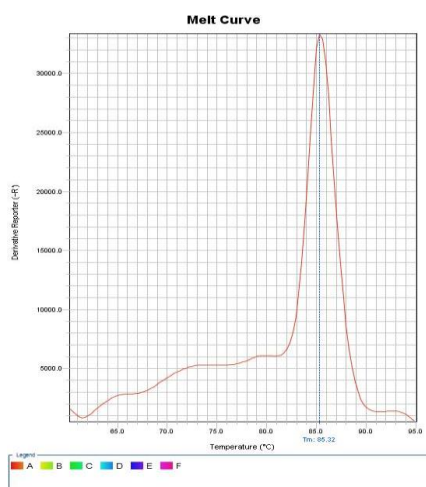
مرحله	دما (°C)	زمان (دقیقه)	تعداد سیکل	گام
Hold	۹۵	۱۵	۱	---
Cycling	۹۵	۱۵	۴۰	۱
	۶۰	۳۰	۴۰	۲
	۶۰	۳۰	۴۰	۳
Melt	۹۵-۶۰	----	۱	---



شکل ۱. مرحله تکثیر ژن GAPDH



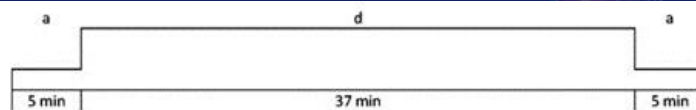
شکل ۲. مرحله تکثیر ژن TIF2



شکل ۳. منحنی ذوب ژن TIF2

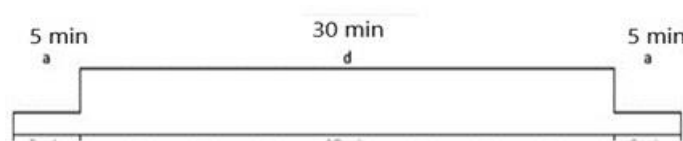
پروتکل ارزیابی توان هوازی: حداکثر اکسیژن مصرفی حیوانات با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم، با آزمون فزاینده بر روی نوارگردان مطابق با پروتکل Høydal و همکاران (۲۰۰۷) (۱۹) بصورت غیرمستقیم ارزیابی کردیم. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_{2max})^۱ انجام شد. سپس موش‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به مدت دو دقیقه شروع به دویدن کردند، و هر دو دقیقه یک بار به میزان دو متر بر دقیقه تا سر حد واماندگی، سرعت افزایش یافت.

پروتکل تمرینی: موش‌ها به مدت هشت هفته پس از پنج دقیقه گرم کردن (با سرعت پنج متر بر دقیقه) به فعالیت اصلی پرداختند. تعداد پنج جلسه در هر هفته تمرین کردند (۲۰). پروتکل تمرین MIT شامل دویدن در ۶۵ درصد VO_{2max} در زمان کل ۴۷ دقیقه بود. همانند تصویر، تمرین شامل پنج دقیقه گرم کردن و پنج دقیقه سرد کردن و ۳۷ دقیقه بدنه اصلی تمرین در ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود (شکل ۴).



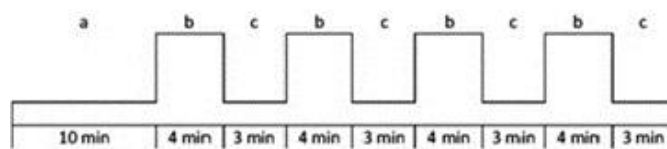
شکل ۴. زمان پروتکل تمرینی MIT

پروتکل تمرین HIT شامل دویدن در سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در زمان ۴۰ دقیقه و با شیب فزاینده نوارگردان بود. همانند تصویر تمرین شامل پنج دقیقه گرم کردن و پنج دقیقه سرد کردن و ۳۰ دقیقه بدنه اصلی تمرین در ۶۵ درصد VO_{2max} بود. شیب تردمیل در هفته اول صفر بود و هر دو هفته دو درصد بر شیب افزوده شد تا در هفته هشتم به هشت درصد رسید (۲۰) (شکل ۵).



شکل ۵. پروتکل تمرینی HIT

پروتکل تمرین HIIT شامل چهار وهله تناوب شدید با زمان چهار دقیقه دویدن با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد VO_{2max} با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و سه دقیقه استراحت فعال در ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه بود. تمرین شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن و ۲۸ دقیقه بدنه اصلی تمرین بود. در مجموع ۳۸ دقیقه بطول انجامید. (شکل ۶).



شکل ۶. پروتکل تمرینی HIIT

برای اطمینان از ایزولود بودن تمرین در هر چهار گروه، تمرینات ورزشی بر اساس روش Rognmo و همکاران (۲۰۰۴) عمل شد (۲۲). بر اساس این روش زمان خالص تمرین در هر گروه بر اساس زمان، شدت و تکرار وهله‌های کار محاسبه و یکسان گردید. 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 گردید. بر همین منوال شدت تمرینات تداومی پرشدت نیز معادل سازی گردید (شکل ۷).

$$\text{مجموع زمان فعالیت در تناوب های سبک} \times \text{شدت فعالیت در تناوب های سبک} + \text{مجموع زمان فعالیت در تناوب های سنگین} \times \text{شدت فعالیت در تناوب های سنگین}$$

= مدت زمان تمرین در گروه تداومی

شدت مورد نظر فعالیت برای فعالیت تداومی

شکل ۷. فرمول معادل سازی

روش آماری: در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک^۱، از آزمون لون^۲ برای بررسی همگنی واریانس‌ها و جهت تعیین معنادار بودن تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی‌داری ($p < 0.05$) استفاده گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد.

نتایج

در جدول ۲ مشخصات توصیفی نمونه‌های پژوهش بصورت میانگین و انحراف معیار در گروه کنترل و سه گروه تجربی ارائه شده است (جدول ۳). نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P=0.02$). ($F=6.674$) (جدول ۴). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی LSD، بین گروه کنترل با تمام گروه‌های تمرین، تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($p < 0.05$) (جدول ۵)، اما بیشترین تفاوت بین گروه کنترل با گروه HIT بود ($p=0.01$) (شکل ۸). بین گروه‌های تمرین، هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$) (جدول ۵).

جدول ۳. میانگین و انحراف استاندارد وزن بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی پس از مداخله تمرینی

متغیر / گروه	کنترل	MIT	HIT	HIIT
وزن بدن (گرم)	312.8 ± 25.8	313.7 ± 28.6	310.2 ± 31.4	295.6 ± 27.2
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	47.3 ± 7.2	69.3 ± 1.5	64.4 ± 2.5	65.6 ± 7.9

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه TIF2

آنوا	مجموع مربعات	میانگین مربعات	مقدار F	درجه آزادی	معنی‌داری
بین گروهی	۱۱/۵۹۰	۳/۸۶۳	۶/۶۷۴	۳	۰.۰۲*
درون گروهی	۱۶/۲۰۸	۰/۵۷۹	-	۲۸	-
کل	۲۷/۷۸۹	-	-	۳۱	-

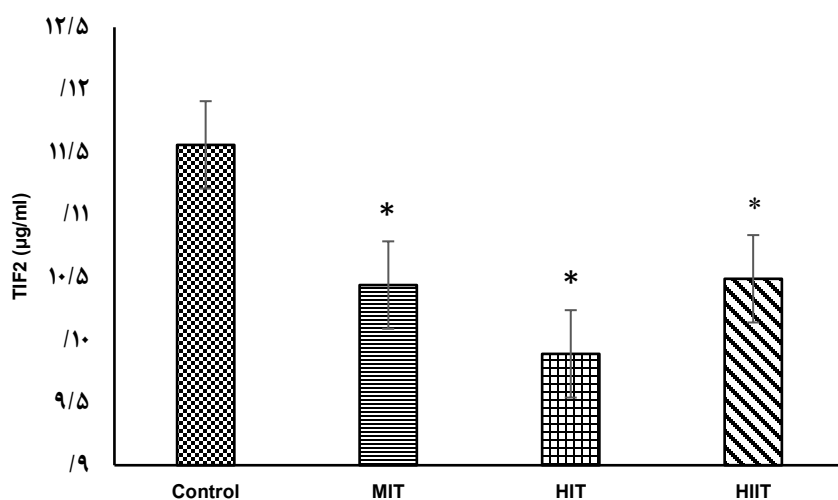
* نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0.05$

جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی LSD، مقایسه میانگین تغییرات بین گروهی بیان ژن TIF2 در گروه‌های تحقیق



گروه	اختلاف میانگین	خطای استاندارد	P
MIT	۱/۱۱۶	۰/۳۸۰	۰/۰۰۷*
HIT	۱/۶۶۱	۰/۳۸۰	۰/۰۰۱*
HIIT	۱/۰۶۵	۰/۳۸۰	۰/۰۰۹*
HIT	۰/۵۴۵	۰/۳۸۰	۰/۱۶۳
HIIT	-۰/۰۵۱	۰/۳۸۰	۰/۸۹۴
HIIT	-۰/۵۹۶	۰/۳۸۰	۰/۱۲۸

* نشانه وجود تفاوت معنی دار در سطح $P < 0.05$



شکل ۸. تغییرات بیان ژنی TIF2 در گروه های مطالعه، * نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل ($P < 0.05$).

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر شیوه های متفاوت تمرینی بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش های صحرایی نر نژاد ویستار بود. نتایج این مطالعه نشان داد که بیان ژن TIF2 در گروه های مورد بررسی، در مقایسه با گروه کنترل، به طور معناداری کاهش یافته است. اما بیشترین میزان کاهش در گروه HIT مشاهده شد. TIF2 (همچنین به عنوان SRC-2 نیز شناخته می شود) یک

فعال کننده رونویسی است که در تنظیم بیان ژن مرتبط با متابولیسم انرژی، سیگنال دهی هورمونی و التهاب نقش دارد. تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان ژن های TIF2 و SRC-1 شامل نقش آن ها به عنوان تنظیم کننده های رونویسی است که در تنظیم تنفس میتوکندریایی و هموستاز انرژی در عضلات اسکلتی حیاتی هستند. TIF2 و SRC-1 متعلق به خانواده کوآکتیوینور^۱ گیرنده استروئیدی p160 بوده و در تنظیم فعالیت میتوکندریایی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو در عضلات اسکلتی نقش دارند (۲۱، ۲۲).

ناهمسو با نتایج مطالعه حاضر، دیاس^۲ و همکاران (۲۰۲۰) با انجام بیوپسی از چربی زیرجلدی ناحیه شکم، میزان بیان ژن های پروتئین جداشونده^۱ (UCP1)، PGC-1 α ، PPAR α و PPAR γ را بررسی کردند. نتایج نشان داد که بین سطح mRNA این ژن ها با میزان مصرف انرژی در حالت استراحت، سطح فعالیت بدنی و رژیم غذایی ارتباط معناداری وجود ندارد. با این حال، بیان mRNA ژن های PGC-1 α ، PPAR α و PPAR γ در افرادی که فعالیت بدنی نسبتاً کمتری داشتند، افزایش یافته بود (۷). این محققان بر این باورند که بین عواملی که در قهوه ای یا بژ شدن بافت چربی زیرپوستی نقش دارند و سطح فعالیت بدنی، ارتباطی وجود ندارد. نکته قابل توجه این است که شرکت کنندگان در این پژوهش بر اساس سوابق فعالیت بدنی خود دسته بندی شدند و هیچ برنامه ورزشی مشخصی را در قالب یک پروتکل تمرینی اجرا نکردند. لذا به نظر می رسد سابقه فعالیت بدنی یکی از عوامل موثر در تغییر بیان ژنی افراد باشد. PPAR γ ، یک تنظیم کننده کلیدی آدیپوژنز و حساسیت به انسولین می باشد که برای فعالیت رونویسی بر تعاملات پویا با کوآکتیواتورها متکی است (۲۳). در حالی که TIF2 (فاکتور واسطه رونویسی ۲) یک فعال کننده PPAR γ شناخته شده است، مطالعات بررسی شده کوفاکتورهای دیگری مانند PRDM16^۴ و EBF2^۵ را در تنظیم بافت چربی برجسته می کنند (۲۳، ۲۴). به عنوان مثال، HIT به طور قابل توجهی سطوح پروتئین PRDM16 را در موش های دیابتی و تبدیل چربی سفید به قهوه ای را افزایش داد (۲۴). اگرچه داده های اختصاصی TIF2 وجود ندارد، تغییرات فعالیت PPAR γ ناشی از HIT ممکن است شامل بازسازی کوآکتیواتور باشد. PPAR γ کمپلکس های کوفاکتور متمایز را تحت شرایط متابولیکی مختلف جذب می کند (۲۳). تنظیم مثبت PRDM16 از طریق HIIT نشان داد که ورزش ممکن است بر شبکه های فعال کننده PPAR γ تأثیر بگذارد (۲۴). شعبانی و همکاران در پژوهشی به بررسی تأثیر تمرینات HIIT (۲۵) و تمرینات MIT (۲۶) بر میزان پروتئین های PPAR γ و PRDM16 پرداختند. این پروتئین ها نقش مهمی در فرآیند قهوه ای شدن بافت چربی سفید دارند. مطالعه آن ها روی بافت چربی زیرپوستی موش های صحرایی^۱ تر از نژاد اسپراگ-داولی که به دیابت نوع دو و اضافه وزن مبتلا بودند، انجام شد. در تمرین HIIT، افزایش معناداری در محتوای پروتئین PRDM16 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، اما این افزایش در محتوای پروتئین PPAR- γ معنادار نبود. در مقابل، در تمرین تداومی که مشابه تمرین MIT در این تحقیق است، هر دو فاکتور PPAR γ و PRDM16 به طور معناداری افزایش یافتند (۲۵، ۲۶). در مطالعات اخیر، تفاوت های بین پروتکل های تمرینی HIT، HIIT و MIT در کاهش بیان ژن TIF2، که با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط است. یافته ها نشان می دهند تمرینات HIT در مقایسه با HIIT و MIT تأثیر بیشتری در کاهش بیان ژن TIF2 دارند، که ممکن است به دلیل شدت بالاتر و تحریک بیشتر مسیرهای متابولیک و التهابی باشد. به ویژه HIIT با القای تغییرات سریع تر در تنظیم ژن های مرتبط با

1. Coactivator

2. Dias

3. Uncoupling Protein 1

4. PR Domain Containing 16

5. EBF Transcription Factor 2



متابولیسم چربی، نقش مؤثرتری در سرکوب TIF2 ایفا می‌کند. HIT شامل تمرینات با شدت بالاتر است که منجر به استرس متابولیک بیشتر و تحریک مسیرهای مرتبط با التهاب و متابولیسم، مانند تولید لاکتات و نوروپلاستیسیته هیپوتالاموس می‌شود که در تمرینات با شدت متوسط کمتر دیده می‌شوند (۲۷، ۲۸). این نشان می‌دهد که HIT می‌تواند تغییرات سیگنالینگ سلولی قوی‌تری را القا کند. مطالعات نشان می‌دهد که HIT می‌تواند بیان گیرنده‌ها و مولکول‌های سیگنالینگ خاصی را بیش از MIT افزایش دهد، مانند گیرنده استروژن α در مسیرهای هیپوتالاموس مرتبط با کاهش چربی، که نشان‌دهنده سازگاری‌های مولکولی وابسته به شدت است (۲۹). مسیرهای سیگنالینگ متابولیک و التهابی فعال شده توسط HIT، از جمله مدولاسیون p38 MAPK و تغییرات هیستون، بر بیان ژن در عضله اسکلتی و احتمالاً سایر بافت‌ها تأثیر می‌گذارند (۲۸). بر این اساس، می‌توان پذیرفت که شدت بالاتر HIT منجر به کاهش بیشتر بیان ژن TIF2 در مقایسه با HIIT و MIT از طریق تقویت مسیرهای سیگنالینگ متابولیک و التهابی می‌شود. با این حال، شواهد مستقیمی که به طور خاص بیان ژن TIF2 را در این روش‌های ورزشی مقایسه کند، در نتایج جستجو وجود ندارد. این نتیجه‌گیری از یافته‌های مولکولی و فیزیولوژیکی مرتبط در مورد اثرات شدت ورزش استنباط می‌شود. از این رو، شدت بیشتر HIT احتمالاً باعث تحریک قوی‌تر مسیرهای متابولیکی و التهابی می‌شود که ممکن است زمینه‌ساز اثر برتر آن در کاهش بیان ژن TIF2 نسبت به HIIT و MIT باشد، اگرچه داده‌های مقایسه‌ای مستقیم در مورد TIF2 در حال حاضر در منابع ارائه شده مستند نشده است.

بر اساس یک مطالعه، به نظر می‌رسد که TIF2 به عنوان شریک ترجیحی p160 برای PPAR γ در بافت چربی سفید^۱ (WAT) عمل می‌کند. تمرینات بدنی، از جمله تمرینات هوازی با شدت متوسط یا زیاد، می‌تواند بیان ژن را از طریق مکانیسم‌های اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA تغییر دهد. این عامل، سلول‌های عضلانی را برای سازگاری با ورزش، برنامه‌ریزی مجدد می‌کند (۳۰). در حالی که مطالعات خاص در مورد تأثیر مستقیم MIT بر بیان ژن TIF2 و SRC-1 محدود است، نشان داده شده است که تمرینات استقامتی هزاران ژن را تعدیل می‌کند و به طور بالقوه بر مسیرهای مربوط به این تنظیم‌کننده‌های کمکی تأثیر می‌گذارد (۳۱). افزایش فعالیت SRC-1 به دلیل کاهش بیان TIF2 با بهبود عملکرد میتوکندریایی و مقاومت در برابر کاهش اکسیداتیو عضلانی ناشی از بی‌حرکی، مرتبط است (۲۱). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات استقامتی با شدت‌های متوسط به بالا می‌تواند بر بیان یا فعالیت این ژن‌ها تأثیر مثبت بگذارد و به سلامت متابولیک کمک کند. مطالعات انجام شده روی تمرین هوازی در موش‌های دیابتی، تغییرات قابل توجهی را در سایر ژن‌های مرتبط با سازگاری‌های فیزیولوژیکی (مانند Wnt3a)^۲ و (Dab-2)^۳ نشان داد (۳۲). با توجه به نقش TIF2 در عملکرد میتوکندریایی و متابولیسم انرژی، قابل قبول است که بگوییم ورزش، از جمله HIT، با تغییر مسیرهای متابولیک یا تنظیم-کننده‌های رونویسی مانند PGC-1 α بر بیان یا فعالیت آن به طور غیرمستقیم تأثیر می‌گذارد. تحقیقات بیشتری برای ارزیابی مستقیم اینکه چگونه تمرینات استقامتی و به طور خاص تمرینات HIT بر بیان ژن TIF2 تأثیر می‌گذارد، مورد نیاز است. با این حال، شواهد فعلی نقش مهم آنها را در سازگاری عضلات و تنظیم متابولیک نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، تمرینات هوازی با شدت متوسط به بالا و همچنین تمرینات تناوبی با شدت بالا، اثر معنی‌داری بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی داشته و احتمالاً از طریق فعال کردن PPAR γ و همچنین افزایش کوفاکتورهای

1 . White Adipose Tissue

2 . Wingless and Int 3A

3 . Disabled-2

دیگری مانند PRDM16 و EBF2 نقش مهمی در تنظیم فعالیت بافت چربی بازی می‌کنند. هرچند، برای پی بردن به نقش TIF2 در متابولیسم چربی‌ها، انجام تحقیقات بیشتر ضروری بنظر می‌رسد.

تضاد منافع

کلیه نویسندگان اظهار می‌کنند، هیچگونه تعارض منافع بین آن‌ها وجود ندارند.

قدردانی و تشکر

از تمام کسانی که در انجام این مطالعه ما را همراهی کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Aldiss P, Lewis JE, Lupini I, Bloor I, Chavoshinejad R, Boocock DJ, et al. Exercise training in obese rats does not induce browning at thermoneutrality and induces a muscle-like signature in brown adipose tissue. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:97. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00097>.
2. 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, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2014;90(2-3):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.12.002>.
3. Hrishev P, Atanassova P, Georgieva K, Yancheva V, Stoyanova S, Velcheva I, et al. Effects of Submaximal Training on Ghrelin in Female and Male Rats with Dietary-Induced Metabolic Syndrome. *Acta Zoologica Bulgarica*. 2024;76(2). <https://doi.org/10.71424/azb76.2.002724>.
4. Taghian F, Zolfaghari M. Effect of 12 week aerobic exercise on the obestatin level in obese women. *Pars Journal of Medical Sciences*. 2022;11(4):1-8. [10.29252/jmj.11.4.1](https://doi.org/10.29252/jmj.11.4.1).
5. Corvera S, Solivan-Rivera J, Yang Loureiro Z. Angiogenesis in adipose tissue and obesity. *Angiogenesis*. 2022;25(4):439-53. <https://doi.org/10.1007/s10456-022-09848-3>.
6. Ribas-Latre A, Santos RB, Fekry B, Tamim YM, Shivshankar S, Mohamed AM, et al. Cellular and physiological circadian mechanisms drive diurnal cell proliferation and expansion of white adipose tissue. *Nature communications*. 2021;12(1):3482. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23770-0>.
7. Dias MMG, Batista FAH, Tittanegro TH, De Oliveira AG, Le Maire A, Torres FR, et al. PPAR γ S273 phosphorylation modifies the dynamics of coregulator proteins recruitment. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:561256. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.561256>.
8. Voegel JJ, Heine M, Zechel C, Chambon P, Gronemeyer H. TIF2, a 160 kDa transcriptional mediator for the ligand-dependent activation function AF-2 of nuclear receptors. *The EMBO journal*. 1996;15(14):3667-75. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00736.x>.
9. Keller MA, Nakamura M. Acetyltransferase in cardiovascular disease and aging. *The journal of cardiovascular aging*. 2024;4(26):10.20517/jca. 2024.21. <https://doi.org/10.20517/jca.2024.21>.
10. Chand S, Tripathi AS, Dewani AP, Sheikh NWA. Molecular targets for management of diabetes: Remodelling of white adipose to brown adipose tissue. *Life Sciences*. 2024;122607. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122607>.
11. Wang Z, Rose DW, Hermanson O, Liu F, Herman T, Wu W, et al. Regulation of somatic growth by the p160 coactivator p/CIP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(25):13549-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.260463097>.
12. Picard F, Géhin M, Annicotte J-S, Rocchi S, Champy M-F, O'Malley BW, et al. SRC-1 and TIF2 control energy balance between white and brown adipose tissues. *Cell*. 2002;111(7):931-41. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01169-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01169-8).



13. Takahashi H, Alves CR, Stanford KI, Middelbeek RJ, Nigro P, Ryan RE, et al. TGF- β 2 is an exercise-induced adipokine that regulates glucose and fatty acid metabolism. *Nature metabolism*. 2019;1(2):291-303. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0030-7>.
14. Syahputra M, Lindarto D, Ramayani OR, Machrina Y, Purba A, Putra IB, et al. Effect of Moderate Intensity Continuous Training and Slow Type Interval Training to Gene Expression of TGF- β in Type 2 Diabetes Mellitus Model Wistar Rats. *Medical Archives*. 2023;77(1):4. <https://doi.org/10.5455/medarh.2023.77.4-7>.
15. Shen Y, Zhou H, Jin W, Lee H. Acute exercise regulates adipogenic gene expression in white adipose tissue. *Biology of sport*. 2016;33(4):381-91. <https://doi.org/10.5604/20831862.1224395>.
16. Kato H, Shibahara T, Rahman N, Takakura H, Ohira Y, Izawa T. Effect of a 9-week exercise training regimen on expression of developmental genes related to growth-dependent fat expansion in juvenile rats. *Physiological reports*. 2018;6(19):e13880. <https://doi.org/10.14814/phy2.13880>.
17. Svensson M, Lovric A, Åkerfeldt T, Hellsten D, Haas T, Gustafsson T, et al. Discordant gene expression in subcutaneous adipose and skeletal muscle tissues in response to exercise training. *Physiological Reports*. 2024;12(7):e15995. <https://doi.org/10.14814/phy2.15995>.
18. Ramezani J, Azarbayjani MA, Peeri M. Simultaneous effects of aerobic training and berberine chloride on plasma glucose, IL-6 and TNF- α in type 1 diabetic male Wistar rats. *Nutrition and Food Sciences Research*. 2019;6(1):9-16. <https://doi.org/10.29252/nfsr.6.1.9>.
19. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753-60. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3281eacef1>.
20. Deschenes M, Maresh C, Crivello J, Armstrong L, Kraemer W, Covault J. The effects of exercise training of different intensities on neuromuscular junction morphology. *Journal of neurocytology*. 1993;22(8):603-15. <https://doi.org/10.1007/BF01181487>.
21. Duteil D, Chambon C, Ali F, Malivindi R, Zoll J, Kato S, et al. The transcriptional coregulators TIF2 and SRC-1 regulate energy homeostasis by modulating mitochondrial respiration in skeletal muscles. *Cell metabolism*. 2010;12(5):496-508. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.09.016>.
22. Mark M, Yoshida-Komiya H, Gehin M, Liao L, Tsai M-J, O'Malley BW, et al. Partially redundant functions of SRC-1 and TIF2 in postnatal survival and male reproduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(13):4453-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400234101>.
23. Ma X, Wang D, Zhao W, Xu L. Deciphering the roles of PPAR γ in adipocytes via dynamic change of transcription complex. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:473. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00473>.
24. Shabani M, Salesi M, Daryanoosh F. The Effect of High-Intensity Interval Training on the Level of Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and PR domain containing 16 Proteins in Adipose Tissue in Overweight Type 2 Diabetic Male Sprague-Dawley Rats. *Pars Journal of Medical Sciences*. 2022;16(4):1-9 (In Persian). <https://doi.org/10.52547/jmj.16.4.1>.
25. Hashemi-Taklimi MS, Shabani M, Shadmehri S, Sherafati-Moghadam M, Fathalipour M. The effect of 4 weeks High-Intensity Interval Training (HIIT) on the content of PPAR γ and PRDM16 in adipose tissue of diabetic obese male rats. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2019;23(4):389-97.
26. Shabani M, Daryanoosh F, Salesi M, Kooshki Jahromi M, Fallahi AA. Effect of continuous training on the level of PPAR- γ and PRDM16 proteins in adipose tissue in overweight diabetes rats. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2018;22(3):4-12.
27. Cheng B, Du J, Tian S, Zhang Z, Chen W, Liu Y. High-intensity interval training or lactate administration combined with aerobic training enhances visceral fat loss while promoting VMH neuroplasticity in female rats. *Lipids in Health and Disease*. 2024;23(1):405. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02397-2>

28. Willkomm L, Gehlert S, Jacko D, Schiffer T, Bloch W. p38 MAPK activation and H3K4 trimethylation is decreased by lactate in vitro and high intensity resistance training in human skeletal muscle. PLoS One. 2017;12(5):e0176609. [10.1371/journal.pone.0176609](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176609)
29. Wang J, Tian S, Du J, Du S, Chen W, Liu Y. The hypothalamic estrogen receptor α pathway is involved in high-intensity interval training-induced visceral fat loss in premenopausal rats. Lipids in Health and Disease. 2025;24(1):118. [10.1186/s12944-025-02533-6](https://doi.org/10.1186/s12944-025-02533-6)
30. Światowy WJ, Drzewiecka H, Kliber M, Sęsiadek M, Karpiński P, Pławski A, et al. Physical activity and DNA methylation in humans. International journal of molecular sciences. 2021;22(23):12989. <https://doi.org/10.3390/ijms222312989>.
31. Lindholm ME, Giacomello S, Werne Solnestam B, Fischer H, Huss M, Kjellqvist S, et al. The impact of endurance training on human skeletal muscle memory, global isoform expression and novel transcripts. PLoS genetics. 2016;12(9):e1006294. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006294>.
32. Rezaei S, Abbassi Daloui A, Barari A, Ahmadi M. The effect of eight weeks of moderate and high intensity aerobic training on the gene expression of Mir-145, Wnt3a and Dab2 in the heart tissue of type 2 diabetic rats. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2021;20:1597-604 (In Persian). <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00909-w>.

پایان کارشناسی ارشد
رویداد پیش نهاده