



## Research Paper

**Comparison of the effects of three different exercise training methods on TIF2 gene expression in subcutaneous adipose tissue of male wistar rats**

Amirhossein Tavasoli<sup>1</sup>, Mohammad Shariatzadeh Joneydi<sup>2</sup>, Javad Ramezani<sup>3\*</sup>

Received: Apr 04, 2025

Revised: Jul 08, 2025

Accepted: Jul 09, 2025

**Article info**

1. MS.c in Applied Exercise Physiology, Payame Noor University, Karaj Center, Iran.

2. Associate Professor at Department of Exercise Physiology, Physical Education and Sport Sciences Research Institute, Tehran, Iran.

3. Assistant Professor at Department of Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.

**Extended Abstract**

**Background and Aim:** Subcutaneous fat refers to the fat cells that are stored under the skin of the body. The normal subcutaneous fat is very crucial to survive and, in particular, maintain body temperature, but excessive accumulation of subcutaneous fat can affect fitness or cause hormonal imbalances. In addition, some genes also affect the growth and proliferation of subcutaneous adipose tissue. One of these genes is peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ), which is expressed in adipose tissue, the colon, and macrophages. One factor that affects the expression of PPAR- $\gamma$  in adipose tissue is the transcriptional intermediary factor -2 (TIF2). It has been reported that in white adipose tissue, the absence of TIF2 can reduce PPAR $\gamma$  activity and also decrease fat accumulation.

The effect of exercise training on TIF2 gene expression in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats is an area of scientific uncertainty due to contradictory findings in some studies. While some research suggests that exercise training can modulate gene expression in adipose tissue, including genes related to metabolism and adipogenesis, the specific role of TIF2 is also unclear. For example, continuous moderate-intensity exercise has been shown to reduce TGF- $\beta$  expression in diabetic Wistar rats, whereas other studies suggest that acute or short-term exercise may regulate specific adipogenic genes in white adipose tissue. These inconsistencies raise questions about whether similar patterns apply to TIF2 or not. Other studies of exercise-induced gene expression in adipose tissue have shown also inconsistent results between subcutaneous and

**\*Corresponding Author Address:**

Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Nakhil Street, Payame Noor University, Tehran, Iran;

Email: j\_ramezani@pnu.ac.ir

**Cite this article:**

Tavasoli AH, Shariatzadeh Joneydi M, Ramezani J. Comparison of the effects of three different exercise training methods on TIF2 gene expression in subcutaneous adipose tissue of male wistar rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2026;14(38):68-81. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2025.6780.1961>



other fat depots, as well as between acute and chronic exercise interventions. This diversity of efforts and results complicates generalizations to TIF2. Given these discrepancies, there is a critical need for targeted studies that identify whether different exercise training regimens can specifically affect TIF2 expression in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats. Such research could clarify whether the effects observed across different exercise protocols are the same or depend on other factors such as intensity, duration, or metabolic conditions.

**Materials and Methods:** After grouping the rats as moderate-intensity aerobic training (MIT, n=7), high-intensity aerobic training (HIT, n=7), and high-intensity interval training (HIIT, n=7), the average aerobic power of the rats in each group was evaluated according to the protocol of Hoydal et al. (2007), and therefore the training intensity of the first week of each group was determined. The training began for 8 weeks and was repeated 5 days a week according to the instructions. The training protocol was performed during morning. Further eight weeks of training 24 hours after the last training session and also 12 hours of fasting, tissue sampling was captured. All stages of maintenance and sacrifice of the rats were performed according to the laboratory animal maintenance instructions. The animals were anesthetized with Xylazine and Ketamine injections, and subcutaneous adipose tissue was gathered from the abdominal area. The tissue sample was immediately placed in a microtube and placed in a liquid nitrogen solution. The weight of the rats was also measured at the beginning and end of the study.

Due to the lack of direct instrumentation, the animals' maximal oxygen consumption was indirectly assessed by performing an incremental treadmill test according to the protocol of Høydal et al. (2007). A 10-minute warming-up was performed at an intensity of 40–50% of maximal oxygen consumption ( $VO_2\text{max}$ ). Then, the rats started running at a speed of 15 m/min for 2 min, when the speed was increased by 2 m/min every 2 min until exhaustion. The MIT consisted of running at 65% of  $VO_2\text{max}$  for a total of 47-min, therefore the workout consisted of a 5 min warm-up, a 5 min cool-down, and 37 min of the main body of exercise at 65% of  $VO_2\text{max}$ . The HIT protocol consisted of running at a speed of 20 m/min for 40-min on treadmill with a progressively increasing incline. The treadmill incline was set at 0% during the first week and increased by 2% every two weeks, reaching 8% by the eighth week. Each session also included a 5-min warm-up, a 30-min main exercise phase, and a 5-min cool-down. The HIIT consisted of 4 high-intensity intervals with 4 min of running at an intensity of 90–100%  $VO_2\text{max}$  followed by 3-min of active rest at 50–60%  $VO_2\text{max}$ . In this way, the workout consisted of a 5 min warm-up, a 5 min cool-down, and 28 min of the main body of the workout. It lasted a total of 38-min.

In the descriptive statistics section, mean and standard deviation were used. For Statistical analysis, the Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of data distribution and a one-way analysis of variance with the least significant difference (LSD) post hoc test was used to determine the significance of the difference between groups at a significance level of  $p < 0.05$ .

**Findings:** The results showed that all 3 training models caused a significant decrease in the TIF2 gene expression in the subcutaneous adipose tissue of rats (Control vs MIT,  $p=0.007$ ; Control vs HIT,  $p=0.001$ ; Control vs HIIT,  $p=0.009$ ) (Figure 1); The greatest reduction was observed in the HIT group. However, no significant differences were found among the HIT, HIIT, and MIT groups (HIT vs. HIIT,  $p=0.12$ ; HIT vs. MIT,  $p=0.16$ ).

**Conclusion:** Based on the result of this study, TIF2 gene expression in subcutaneous adipose tissue (MIT, HIT and HIIT) was significantly reduced compared to the control group. However, the greatest reduction was observed in the HIT group, which may be due to the high intensity and greater stimulation of metabolic and inflammatory pathways. HIT plays a more effective role in suppressing TIF2 by inducing more rapid changes in the regulation of genes related to fat metabolism. The high intensity of this type of aerobic exercise leads to greater metabolic stress. It also stimulates pathways related to inflammation and metabolism, such as lactate production and hypothalamic neuroplasticity, which may underlie its superior effect in reducing TIF2 gene

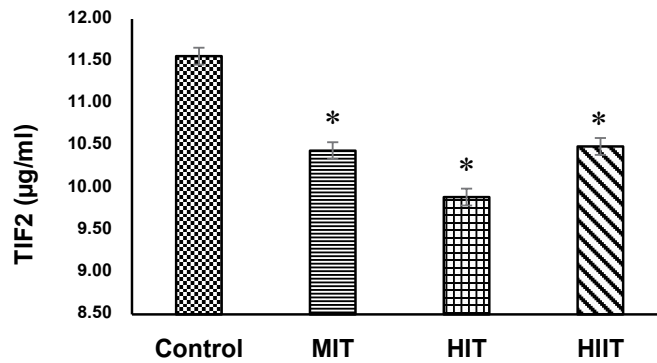


Figure 1. Comparison of changes in TIF2 gene expression in different study groups

\* Indicates a significant difference compared to the control group at  $p < 0.05$ . MIT: moderate-intensity aerobic training; HIT: high-intensity aerobic training; HIIT: high-intensity interval training.

expression compared to moderate-intensity exercise. This results also suggests that HIT can induce stronger cell signaling changes. Moreover, the studies showed that HIT can induce greater increases in the expression of specific receptors and signaling molecules, including estrogen receptor  $\alpha$ , in hypothalamic pathways associated with fat loss than MIT, suggesting an intensity-dependent molecular adaptation. Also, based on the results of other studies, the reduction of TIF2 expression leads to an increase in SRC-1 activity, which is associated with improved mitochondrial function and resistance to oxidative stress in muscles; therefore, it is likely that HIT indirectly affects its expression or activity by altering metabolic pathways or transcriptional regulators. However, further research is needed to directly assess how endurance training, and specifically HIT training, affects TIF2 gene expression and pathways affecting fat metabolism. However, current evidence suggests an important role for HIT in muscle adaptation and metabolic regulation.

**Keywords:** Exercise training, Subcutaneous fat, Gene expression, Transcriptional intermediary factor 2, Rat.

**Ethical Considerations:** This study was conducted with approval from the Research Ethics Committee of Payam Noor University with ethics code IR.PNU.REC.1400.052.

**Compliance with ethical guideline:** Ethical guidelines for working with laboratory animals were strictly followed, including provisions for adequate food, water, and appropriate housing conditions.

**Funding:** This research was conducted based on a master's thesis of Payame Noor University, Karaj Center, without financial support.

**Conflicts of interes:** There are no conflicts of interest regarding this article.



## مقاله پژوهشی

## مقایسه اثر سه شیوه متفاوت تمرین ورزشی بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار

امیرحسین توسلی<sup>۱</sup>، محمد شریعت زاده جنیدی<sup>۲</sup>، جواد رمضانی<sup>۳\*</sup>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۱۸

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۴/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۱۵

## اطلاعات مقاله

## چکیده

**زمینه و هدف:** عامل واسطه رونویسی نوع-۲ (TIF2) یکی از کوفاکتورهای تنظیم‌کننده گیرنده فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی‌زوم گاما (PPAR $\gamma$ ) 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 مقایسه تأثیر شیوه‌های مختلف تمرین بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرائی نر ویستار بود. **روش تحقیق:** بدین منظور تعداد ۳۲ سر موش صحرائی نر ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزن  $23 \pm 23$  گرم از انستیتو رازی خریداری شد. موش‌ها در محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 1/4$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت  $55 \pm 4$  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 کنترل، تمرین هوازی با شدت متوسط ۶۵ درصد  $VO_2max$  (MIT)، تمرین هوازی پرشدت (سرعت ۲۰ متر/دقیقه یا ۶۵ درصد  $VO_2max$ ) (HIT) و تمرین تناوبی پرشدت ۱۰۰-۹۰ درصد  $VO_2max$  (HIIT) قرار گرفتند. برنامه تمرینی به مدت هشت هفته، با تواتر پنج جلسه در هفته، و هر جلسه به مدت ۳۸-۴۷ دقیقه به اجرا درآمد. 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 تحلیل واریانس یک‌راهه همراه با آزمون LSD در سطح معنی‌داری  $p < 0/05$  برای استخراج نتایج استفاده گردید. **یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد که هر سه مدل تمرین MIT، HIT و HIIT، کاهش معنی‌داری در بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرائی ایجاد کردند (به ترتیب با  $p = 0/007$ ،  $p = 0/001$ ،  $p = 0/009$ ). هر چند بیشترین تغییر بیان ژن TIF2 در گروه HIT مشاهده شد. اما تفاوت معنی‌داری بین گروه HIT با گروه‌های HIIT ( $p = 0/12$ ) و MIT ( $p = 0/16$ ) مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد مدل تمرینی HIT نسبت به MIT و HIIT، اثر بیشتری بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی داشته و ممکن است بر فرآیندهای متابولیکی چربی‌های زیرجلدی اثرگذارتر باشد؛ با این حال، به تحقیقاتی بیشتری نیاز است.

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی کاربردی، دانشگاه پیام نور، مرکز کرج، کرج، ایران.  
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران.  
۳. استادیار گروه علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

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

پست الکترونیک:

J\_Ramezani@pnu.ac.ir

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، چربی زیرجلدی، عامل واسطه‌ی رونویسی نوع-۲، موش صحرائی.

## 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 بزرگ هستند. اکثر سلول‌های چربی بدن، زیرجلد ذخیره می‌شوند. در خصوص چربی‌های زیرجلدی باید به این نکته اشاره کرد که، بدن برای ادامه حیات و به‌خصوص حفظ دما، نیاز به درصد مشخصی از چربی زیرجلدی سالم و طبیعی دارد، اما تجمع بیش از حد چربی‌های زیرجلدی 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 به‌عنوان یک انبار ذخیره چربی عمل می‌کند، اما امروزه بافت چربی به‌عنوان یک اندام اندوکراین فعال شناخته شده است که مولکول‌های زیست‌فعال<sup>۱</sup> (BM) تحت عنوان آدیپوکاین‌ها 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 توسط تکثیرکننده پراکسی زوم گاما<sup>۲</sup> (PPAR $\gamma$ ) است که در بافت چربی، روده بزرگ و ماکروفاژها بیان می‌شود. دو ایزوفرم PPAR $\gamma$  در انسان و موش مشاهده می‌شود: PPAR- $\gamma$ 1 که تقریباً در تمام بافت‌ها به جز عضله وجود دارد و PPAR- $\gamma$ 2 که بیشتر در بافت چربی و روده یافت می‌شود (۷).

یکی از عواملی که بر میزان بیان PPAR- $\gamma$  در بافت چربی اثر دارد، پروتئینی به نام عامل واسطه رونویسی نوع- $\gamma$ 2 (TIF2) می‌باشد. این پروتئین که با نام فعال‌کننده کمکی گیرنده هسته‌ای- $\gamma$ 2 (NCoA-2) نیز شناخته می‌شود، پروتئینی است که در انسان توسط ژن NCoA2 رمزگذاری می‌گردد. عامل NCoA-2 همچنین اغلب به‌عنوان پروتئین متقابل گیرنده گلوتامات<sup>۵</sup> (GRIP1)، هم‌فعال‌ساز گیرنده استروئید- $\gamma$ 2 (SRC-2) یا TIF2 نامیده می‌شود و یک پروتئین هسته‌ای

رونویسی است که شامل چندین حوزه تعامل گیرنده هسته‌ای و فعالیت استیل ترانسفراز هیستون ذاتی است. عامل NCoA-2 توسط گیرنده‌های هسته‌ای فعال شده لیگاند به سایت‌های ارتقاء اسید دئوکسی ریبونوکلیک<sup>۶</sup> (DNA) به کار گرفته می‌شود و به نوبه خود استون‌هایی را استیله می‌کند که باعث می‌شود DNA پایین دست برای رونویسی بیشتر چربی به کار گرفته شود. از این‌رو، 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 $\gamma$  را کاهش داده و تجمع چربی را کاهش می‌دهد (۱۰)، در حالی که در بافت چربی قهوه‌ای تعامل بین فعال‌کننده کمکی گیرنده استروئید-1 (SRC-1) و فعال‌کننده PPAR $\gamma$  نوع-1 آلفا را تسهیل کرده و باعث تحریک فعالیت ترموژنیک PGC1 $\alpha$  می‌شود. نکته جالب توجه اینکه، یک رژیم غذایی پرچرب نسبت به بیان ژن TIF2/SRC1 را افزایش می‌دهد که می‌تواند به افزایش وزن کمک کند (۱۱). این نتایج نشان می‌دهد که سطح نسبی TIF2 /SRC1 می‌تواند متابولیسم انرژی را تعدیل کند (۱۲).

با توجه به نتایج متفاوت مطالعات گذشته در خصوص 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 ناهم‌سویی 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 عامل رشد تغییر شکل‌دهنده بتا- $\gamma$ 2 (TGF- $\beta$ 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 به‌طور مستقیم مورد توجه قرار نگرفته است. به‌عنوان مثال، نشان داده شده است که تمرین مداوم با شدت متوسط، بیان TGF- $\beta$  را در موش‌های صحرایی دیابتی و پستاندار 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

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

7. Deoxyribonucleic acid

8. Transforming growth factor-beta 2

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 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) و کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) بیهوش شده و برداشت بافت چربی زیرجلدی از ناحیه شکمی انجام شد (۱۸). بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در میکروتیوب قرار داده شد و در محلول نیتروژن مایع قرار گرفت. 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 به صورت کامل با استفاده از هموژنایزر IKA مدل T10 انجام شد، سپس ۷۰۰ میکرولیتر از کیازول روی نمونه لیز شده ریخته شد. با پیتاژ 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  $4^{\circ}\text{C}$  قرار داده و سپس در  $12000$  دور بر دقیقه در دمای  $4^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ 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 اندازه برابر با آن ایزوپروپانول اضافه کرده و به منظور افزایش غلظت RNA استخراج شده، از یک میکرولیتر گلیکوژن (با غلظت ۱۰ میلی‌گرم/میلی لیتر) برای افزایش رسوب RNA استفاده شد. این ترکیب را به آرامی مخلوط و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای  $4^{\circ}\text{C}$  آنکوبه شد. مخلوط با سرعت  $12000$  دور بر دقیقه در دمای  $4^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ 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. یک میلی‌لیتر اتانول ۷۵ درصد به

ناهمسویی، 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 ناهماهنگی 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 صحرائی نر ویستار تأثیر می‌گذارد یا خیر؟ چنین تحقیقاتی می‌تواند روشن کند که آیا اثرات مشاهده شده 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 صحرائی نر از نژاد ویستار با سن هشت هفته و میانگین وزن بدن  $237 \pm 33$  گرم به عنوان نمونه تحقیق از انستیتو رازی تهران خریداری شدند. موش‌ها در محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 1/4$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت  $55 \pm 4$  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. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام بهرپور بود. بعد از یک هفته آشنایی با محیط و همچنین تمرینات روی نوارگردان مخصوص حیوانات، موش‌ها به صورت تصادفی ساده به چهار گروه هشت تایی شامل گروه کنترل، تمرین هوازی با شدت متوسط<sup>۱</sup> (MIT)، تمرین هوازی شدید<sup>۲</sup> (HIT)، و تمرین تناوبی شدید<sup>۳</sup> (HIIT) تقسیم شدند.

پس از گروه‌بندی موش‌ها، میانگین توان هوازی موش‌ها 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

1. Moderate-intensity training

2. High-intensity training

3. High-intensity interval training

۶۵ 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، پنج میکرولیتر بافر RT به همراه آنزیم RT، یک میکرولیتر پرایمر طراحی شده (جدول یک) و سه میکرولیتر آب DEPC مخلوط گردید و سپس در حجم‌های نه 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 دو) 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.

رسوب اضافه و خیلی کوتاه ورتکس انجام گرفت. محلول در ۷۵۰۰ دور بر دقیقه و در دمای ۴ °C به مدت هشت دقیقه سانتریفیوژ 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- ۵۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس به یک میکرو گرم از محلول RNA استخراج شده، یک میکرولیتر بافر Dnase I (۱۰X) و نیم میکرولیتر آنزیم Dnase I (۰/۵ واحد) اضافه کرده و با آب DEPC به حجم ۱۰ میکرولیتر رسانده شد. سپس میکروتیوب‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ °C قرار داده شد، آنگاه به منظور خنثی‌سازی Dnase I، یک میکرولیتر EDTA به آن اضافه شد تا رسوب RNA در آن حل شود. برای حل شدن رسوب، میکروتیوب‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۶۰ °C

جدول ۱. توالی پرایمر TIF2 به همراه ژن کنترل GAPDH

ژن	توالی پرایمر
TIF2	For: 5'-AGAAGAGGAAGCAAGGATAGG-3' Rev: 5'-GAAGAGGGAGAAGATGAAGAGGA-3'
GAPDH	For: 5'-GACATGCCGCCTGGAGAAAC-3' Rev: 5'-AGCCCAGGATGCCCTTAGT-3'

جدول ۲. برنامه 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	۶۰-۹۵	---	۱	---

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 MIT شامل دویدن با ۶۵ درصد  $VO_2max$  در زمان کل ۴۷ دقیقه بود. تمرین شامل پنج دقیقه گرم کردن و پنج دقیقه سرد کردن و ۳۷ دقیقه بدنه اصلی تمرین بود (جدول سه). پروتکل 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 با ۶۵ درصد  $VO_2max$  بود. شیب نوارگردان

**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 هویدال<sup>۱</sup> و دیگران (۲۰۰۷) (۱۹) به صورت غیرمستقیم ارزیابی کردیم. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی<sup>۱</sup> ( $VO_2max$ ) 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.

**نحوه اجرای پروتکل‌های تمرینی:** موش‌ها به مدت

برای اطمینان از یکسان بودن بار تمرین در هر چهار گروه، از روش روگنمو<sup>۱</sup> و دیگران (۲۰۰۴) استفاده شد (۲۲). بر اساس این روش زمان خالص تمرین در هر گروه با توجه به زمان، شدت و تکرار وهله‌های کار، محاسبه و یکسان‌سازی انجام شد. 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 اساس، شدت تمرینات تداومی پرشدت نیز به شرح زیر معادل‌سازی گردید.

در هفته اول صفر بوده و هر دو هفته دو درصد بر شیب افزوده شد تا در هفته هشتم به هشت درصد رسید (۲۰) (جدول سه). پروتکل 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 و در مجموع ۳۸ دقیقه به طول انجامید (جدول سه).

جدول ۳. جزئیات پروتکل‌های تمرین

شیب نوارگردان (درصد)	شدت تمرین	مدت زمان فعالیت (دقیقه)	سرعت دویدن (متر بر دقیقه)	نوع تمرین
صفر	۶۵ درصد $VO_2max$	۴۷	۲۰	تمرین هوازی متوسط
هفته اول صفر، افزایش دو درصدی به ازای هر دو هفته	۶۵ درصد $VO_2max$	۴۰	۲۰	تمرین هوازی شدید
صفر	۹۰-۱۰۰ درصد $VO_2max$	۳۸	۳۰	تمرین تناوبی شدید

مجموع زمان فعالیت در تناوبهای سبک × شدت فعالیت در تناوبهای سنگین + مجموع زمان فعالیت در تناوبهای سبک × شدت فعالیت در تناوبهای سنگین = مدت زمان تمرین در گروه تداومی  
شدت مورد نظر فعالیت برای فعالیت تداومی

مشاهده شد (به ترتیب  $p=0/009$ ،  $p=0/001$ ،  $p=0/007$ ) (جدول شش). بیشترین تفاوت بین گروه کنترل با گروه HIT بود، اما بین گروه‌های تمرین، هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (MIT در برابر HIT  $p=0/16$ ، MIT در برابر HIIT  $p=0/12$  و HIT در برابر HIIT  $p=0/12$ ) (جدول شش).

#### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که بیان ژن TIF2 در گروه‌های مورد بررسی، در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. اما بیشترین میزان کاهش در گروه HIT مشاهده شد. TIF2 (همچنین به‌عنوان SRC-2 نیز شناخته می‌شود) یک فعال‌کننده رونویسی است که در تنظیم بیان ژن مرتبط با متابولیسم انرژی، سیگنال‌دهی هورمونی و التهاب نقش دارد. تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان ژن‌های TIF2 و SRC-1 شامل نقش آن‌ها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های رونویسی است که در تنظیم تنفس میتوکندریایی و هموستاز انرژی در عضلات اسکلتی حیاتی هستند. TIF2 و SRC-1 متعلق به خانواده هم‌فعال‌ساز گیرنده استروئیدی

**روش‌های آماری:** در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. در بخش آمار استنباطی جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک<sup>۲</sup>، از آزمون لون<sup>۳</sup> برای بررسی همگنی واریانس‌ها و جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی کمترین اختلاف معنی‌دار (LSD) در سطح معنی‌داری  $p<0/05$  استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت.

#### نتایج

در جدول شماره چهار، مشخصات توصیفی نمونه‌های پژوهش به‌صورت میانگین و انحراف معیار در گروه کنترل و سه گروه تجربی ارائه شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $F=6/67$ ،  $p=0/02$ ) (جدول پنج). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی LSD، بین گروه کنترل با تمام گروه‌های تمرینی MIT، HIT و HIIT تفاوت معنی‌داری

جدول ۴. میانگین و انحراف استاندارد وزن بدن و حداکثر اکسیژن مصرفی پس از مداخله تمرینی

متغیر / گروه	کنترل	تمرین هوازی متوسط	تمرین هوازی شدید	تمرین تناوبی شدید
وزن بدن (گرم)	۳۱۲/۸۰ ± ۲۵/۸۰	۳۱۳/۷۰ ± ۲۸/۶۰	۳۱۰/۳۰ ± ۳۱/۴۰	۲۹۵/۶۰ ± ۲۷/۲۰
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	۴۷/۳۰ ± ۷/۲۰	۶۹/۳۰ ± ۱/۵۰	۶۴/۵۰ ± ۲/۵۰	۶۵/۶۰ ± ۷/۹۰

Ctrl: گروه کنترل، MIT: گروه تمرین هوازی با شدت متوسط، HIT: گروه تمرین هوازی پرشدت، HIIT: گروه تمرین تناوبی پرشدت.

جدول ۵. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه در مورد مقایسه اثر تمرین بر بیان ژن TIF2

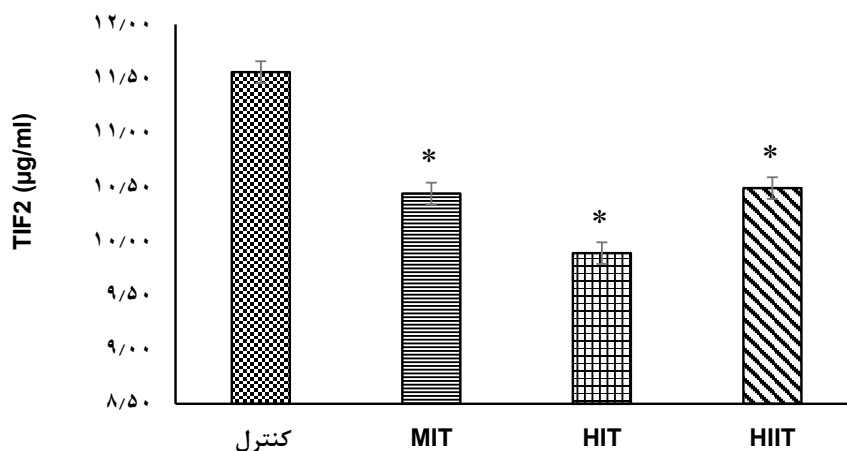
معنی داری	مجموع مربعات	میانگین مربعات	مقدار F	درجه آزادی	معنی داری
بین گروهی	۱۱/۵۹	۳/۸۶		۳	
درون گروهی	۱۶/۲۰	۰/۵۷	۶/۶۷	۲۸	۰/۰۲*
کل	۲۷/۷۸	-		۳۱	

\* نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.05$ .

جدول ۶. نتایج آزمون تعقیبی LSD در مورد مقایسه زوجی تغییرات بیان ژن TIF2 در گروه‌های مختلف تحقیق

گروه‌ها	اختلاف میانگین	p
کنترل	تمرین هوازی متوسط	۱/۱۱
	تمرین هوازی شدید	۱/۶۶
	تمرین تناوبی شدید	۱/۰۶
تمرین هوازی متوسط	تمرین هوازی شدید	۰/۱۶
	تمرین تناوبی شدید	۰/۸۹
تمرین هوازی شدید	تمرین تناوبی شدید	۰/۱۲

\* نشانه وجود تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.05$ .



شکل ۱. تغییرات بیان ژن TIF2 در گروه‌های مختلف مطالعه. \* نشانه وجود تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل در سطح  $p < 0.05$ . MIT: تمرین هوازی متوسط؛ HIT: تمرین هوازی شدید؛ HIIT: تمرین تناوبی شدید.

نقش مهمی در فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید دارند. مطالعه آن‌ها روی بافت چربی زیرپوستی موش‌های صحرایی نر از نژاد اسپراگ-داولی که به دیابت نوع دو و اضافه‌وزن مبتلا بودند، انجام شد. در تمرین HIIT، افزایش معنی‌داری در محتوای پروتئین PRDM16 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، اما این افزایش در محتوای پروتئین PPAR- $\gamma$  معنی‌دار نبود. در مقابل، در تمرین مداومی که مشابه تمرین MIT در تحقیق حاضر است، هر دو عامل PPAR $\gamma$  و PRDM16 به‌طور معنی‌داری افزایش یافتند (۲۵، ۲۶). در مطالعات اخیر، تفاوت‌هایی در کاهش بیان ژن TIF2 که با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط است، بین پروتکل‌های تمرینی HIT، HIIT و MIT دیده شده است. یافته‌ها نشان می‌دهند 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. به‌ویژه HIIT با القای تغییرات سریع‌تر در تنظیم ژن‌های مرتبط با 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  $\alpha$  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 می‌گذارد (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 به‌طور خاص بیان ژن TIF2 را در این

p160 بوده و در تنظیم فعالیت میتوکندریایی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو در عضلات اسکلتی نقش دارند (۲۱، ۲۲). ناهمسو با نتایج مطالعه حاضر، دیاس<sup>۱</sup> و دیگران (۲۰۲۰) با انجام بیوپسی از چربی زیرجلدی ناحیه شکم، میزان بیان ژن‌های پروتئین جفت نشده-۱ (UCP1)، PPAR $\alpha$  و PPAR $\gamma$  را بررسی کردند. نتایج نشان داد که بین سطح mRNA این ژن‌ها با میزان مصرف انرژی در حالت استراحت، سطح فعالیت بدنی و رژیم غذایی ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. با این حال، بیان mRNA ژن‌های PPAR $\alpha$  و PPAR $\gamma$  در افرادی که فعالیت بدنی نسبتاً کمتری داشتند، افزایش یافته بود (۷). این محققان بر این باورند که بین عواملی که در قهوه‌ای یا بزرگ شدن بافت چربی زیرپوستی نقش دارند و سطح فعالیت بدنی، ارتباطی وجود ندارد. نکته قابل توجه این است که شرکت‌کنندگان در این پژوهش بر اساس سوابق فعالیت بدنی خود دسته‌بندی شدند و هیچ برنامه ورزشی مشخصی را در قالب یک پروتکل تمرینی اجرا نکردند. لذا به‌نظر می‌رسد سابقه فعالیت بدنی یکی از عوامل مؤثر در تغییر بیان ژنی افراد باشد. عامل PPAR $\gamma$  یک تنظیم‌کننده کلیدی آدیپوژنز و حساسیت به انسولین می‌باشد که برای فعالیت رونویسی بر تعاملات پویا با هم‌فعال‌سازها متکی است (۲۳). در حالی که TIF2 یک فعال‌کننده PPAR $\gamma$  شناخته شده است، مطالعات بررسی شده کوفاکتورهای دیگری مانند PRDM16<sup>۲</sup> و EBF2<sup>۴</sup> را در تنظیم بافت چربی برجسته می‌کنند (۲۳، ۲۴). به‌عنوان مثال، HIT به‌طور قابل توجهی سطوح پروتئین PRDM16 را در موش‌های دیابتی و تبدیل چربی سفید به قهوه‌ای را افزایش داده است (۲۴). اگرچه داده‌های اختصاصی TIF2 وجود ندارد، تغییرات فعالیت PPAR $\gamma$  ناشی از HIT ممکن است شامل بازسازی هم‌فعال‌ساز باشد. عامل PPAR $\gamma$  کمپلکس‌های کوفاکتور متمایز را تحت شرایط متابولیکی مختلف جذب می‌کند (۲۳). تنظیم مثبت PRDM16 از طریق HIIT نشان داد که ورزش ممکن است بر شبکه‌های فعال‌کننده PPAR $\gamma$  تأثیر بگذارد (۲۴). هاشمی و دیگران (۲۰۱۹) و همچنین شعبانی و دیگران (۲۰۱۸) در پژوهشی به بررسی تأثیر تمرینات HIIT و تمرینات MIT بر میزان پروتئین‌های PPAR $\gamma$  و PRDM16 پرداختند. این پروتئین‌ها

1. Dias

2. Uncoupling protein 1

3. PR domain containing 16

4. EBF transcription factor 2

قابل توجهی را در سایر ژن‌های مرتبط با سازگاری‌های فیزیولوژیکی مانند Wnt3a<sup>1</sup> و Dab-2<sup>2</sup> نشان داده است (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 تنظیم‌کننده‌های رونویسی بر بیان یا فعالیت آن به‌طور غیرمستقیم تأثیر می‌گذارد. تحقیقات بیشتری برای ارزیابی مستقیم اینکه چگونه تمرینات استقامتی و به‌طور 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 HIIT، اثر معنی‌داری بر بیان ژن TIF2 در بافت چربی زیرجلدی داشته و احتمالاً از طریق فعال کردن PPAR $\gamma$  و همچنین افزایش کوفاکتورهای 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 به‌نظر می‌رسد.

#### تضاد منافع

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

#### قدردانی و تشکر

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

روش‌های ورزشی مقایسه کند، در نتایج 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، به‌نظر می‌رسد که TIF2 به‌عنوان شریک ترجیحی p160 برای PPAR $\gamma$  در بافت چربی سفید عمل می‌کند. تمرینات بدنی، از جمله تمرینات با شدت متوسط یا زیاد، می‌تواند بیان ژن را از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی 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 به‌طور بالقوه بر مسیرهای مربوط به این تنظیم‌کننده‌های کمکی تأثیر می‌گذارند (۳۱). افزایش فعالیت SRC-1 به‌دلیل 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 در مورد تمرین هوازی در موش‌های دیابتی، تغییرات

#### منابع

1. Aldiss P, Lewis JE, Lupini I, Bloor I, Chavoshinejad R, Boocock DJ, Miles AK, Ebling FJ, Budge H, Symonds ME. 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 Mar 20;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 Feb 1;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, Georgieva E. Effects of submaximal

- training on ghrelin in female and male rats with dietary-induced metabolic syndrome. *Acta Zoologica Bulgarica*. 2024 Jun 1;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. [In Persain]. <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 $\gamma$  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 MJ, 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; 1;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, Szeto D, Gleiberman A, Kronen A, Pratt K, Rosenfeld R. Regulation of somatic growth by the p160 coactivator p/CIP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000 Dec 5;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- $\beta$ 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- $\beta$  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- $\alpha$  in type 1 diabetic male Wistar rats. *Nutrition and Food Sciences Research*. 2019;6(1):9-16. [In Persain]. <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 $\gamma$  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 Dec 25;16(4):1-9. [In Persain]. <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 $\gamma$  and PRDM16 in adipose tissue of diabetic obese male rats. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2019;23(4):389-97. [In Persain]. <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-3791-en.html>
26. Shabani M, Daryanoosh F, Salesi M, Kooshki Jahromi M, Fallahi AA. Effect of continuous training on the level of PPAR- $\gamma$  and PRDM16 proteins in adipose tissue in overweight diabetes rats. *Journal of Qazvin University of Medical Sciences*. 2018;22(3):4-12. [In Persain]. <https://doi.org/10.29252/qums.22.3.4>
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. <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  $\alpha$  pathway is involved in high-intensity interval training-induced visceral fat loss in premenopausal rats. *Lipids in Health and Disease*. 2025;24(1):118. <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>.