

The Effect of Eight-Week Endurance, Resistance and High-Intensity Interval Training on SREBP-1 and 12.13-diHome Gene Expression in Male Obese Wistar Rats

Mohsen Akbari¹ , Amir Rashidlamir² , Nahid Bijeh³ , Seyed Ali Reza Hosseini Kakhek⁴ 

1. Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
Email: mohsen.akbari64@um.ac.ir.
2. Corresponding Author, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. Email: amir.rashidlamir@gmail.com.
3. Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
Email: bijeh@um.ac.ir.
4. Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
Email: [hosseinik@um.ac.ir](mailto:hosseini@um.ac.ir)

Article Info	ABSTRACT
<p>Article type: Research</p> <p>Article history: Received: 15 February 2023 Received in revised form: 3 May 2023 Accepted: 8 May 2023 Published online: 8 May 2023</p> <p>Keywords: <i>12.13-diHOME,</i> <i>Endurance,</i> <i>HIIT,</i> <i>Resistance,</i> <i>SREBP-1.</i></p>	<p>Introduction: Obesity and overweight are metabolic disorders in which fat tissue levels are influential in this disorder. The current research aimed to investigate the effect of eight weeks of endurance, resistance, and high-intensity interval training on the SREBP-1 and 12.13.diHome gene expression in male obese Wistar rats.</p> <p>Methods: In the current study, 36 obese male Wistar rats (eight weeks old rats with a weight of 325 ± 40 grams) were randomly divided into four Endurance (n=10), Resistance (n=8), High-Intensity Interval Training (n=10) and Control (n=8) groups. The rats in the experimental groups performed five sessions of endurance training at an intensity of 70-80% of the maximum speed, resistance training at an intensity of 50-120% of the body weight, and HIIT at an intensity of 85-90% of the maximum speed for eight weeks. To measure SREBP-1 and 12.13.diHome gene expression, the Real Time-PCR method was used. The statistical method of one-way analysis of variance with Tukey's post hoc test was used to determine the difference between groups at a significant level of $\alpha=0.05$.</p> <p>Results: The results of the present study showed that all three training models of endurance, resistance, and HIIT caused a significant increase in the expression of the 12.13.diHome gene and a significant decrease in SREBP-1 compared with the control group ($P<0.05$), but no significant difference was observed among the experimental groups ($P>0.05$).</p> <p>Conclusion: To lose weight, it is suggested to use endurance, resistance, and HIIT training to reduce the expression of the SREBP-1 gene and increase 12.13.diHome, which are factors influencing lipolysis and lipogenesis.</p>

Cite this article: Akbari M., Rashidlamir A., Bijeh N., & Hosseini Kakhek S.A.R. The Effect of Eight-Week Endurance, Resistance and High-Intensity Interval Training on SREBP-1 and 12.13.diHome Gene Expression in Male Obese Wistar Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023; 15 (1): 89-104.

DOI: <http://doi.org/10.22059/JSB.2023.354848.1572>



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0.
| Web site: <https://jsb.ut.ac.ir> | Email: jsb@ut.ac.ir.



پښتونستان د علومو او انساني مطالعاتو فریښی
پرتال جامع علوم انسانی

Extended abstract:

Introduction:

In mammals, the liver and muscles are the main organs regulating glucose and fat metabolism (2). Fatty liver is regulated by several transcription factors including Sterol Regulatory Element Binding Proteins (SREBP). SREBPs play a major role in lipid metabolism, cell growth, cellular energy, inflammation, and other physiological and pathological products (3). SREBP-1c protein can be stimulated and activated through the insulin messenger cascade, which causes gene expression. It regulates the requirements for glucose metabolism, the production of acetyl-CoA, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, and the production of fatty acids and lipids. Inhibition of SREBP-1c activity inhibits mRNA expression of acetyl-co-diastase 1 (SCD1), acetyl-co-carboxylase 1 (ACC), fatty acid synthetase (FAS), and low-density lipoprotein receptors (LDLr) enzymes, which are responsible for part of the accumulation of fat levels in the body. The suppression of SREBP-1c by various factors protects the development of fatty liver (12). Another factor that plays a role in the absorption of fatty acids and glucose is the dehydroxylation derivatives of linoleic acid which is called 12.13-diHome. The levels of 12.13-diHome are directly related to body mass index, white fat mass, glucose, and fasting insulin, and it has an inverse relationship with brown fat mass, insulin sensitivity, the amount of absorption of fatty acids into the cell, and cause the activation of the transporter. Fatty acids such as trans-protein transporter 1 and differentiating cluster cells 36, leads to the entry of free fatty acids into the cell. This question was created for the researcher whether eight weeks of intense endurance, resistance, and high-intensity interval training affect the expression of SREBP-1 genes in the liver tissue and 12.13-diHome in the soleus muscle of obese male Wistar rats.

Methods:

The current research was an experimental type, which was carried out by a laboratory method. The subjects of the present study were 8-week-old male Wistar rats with an average weight of 325 ± 40 grams. In one week of familiarization with the environment, all rats were exposed to the treadmill (10 minutes at a speed of 10 meters for five days a week) and the ladder for mice (36 steps with a slope of 58% and a height of one meter). Then the rats were randomly divided into four Endurance Training (ET), Resistance Training (RT), High-Intensity Interval Training (HIIT), and Control (CG) groups. The rats in the experimental groups performed five sessions of endurance training at an intensity of 70-80% of the maximum speed, resistance training at an intensity of 50-120% of the body weight, and HIIT at an intensity of 85-90% of the maximum speed for eight weeks. To measure SREBP-1 and 12.13.diHome gene expression, the Real Time-PCR method was used. The statistical method of one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post hoc test was used to determine the difference between groups at a significant level of $\alpha = 0.05$.

Results:

The results of a one-way analysis of variance showed that eight weeks of endurance, resistance, and HIIT training increased the expression of 12.13.diHome gene and decreased SREBP-1 in male Wistar rats. The results of Tukey's test showed that there was a significant difference in the expression of 12.13.diHome gene between each of the ET, RT, and HIIT groups and the CG ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the experimental groups ($P > 0.05$). Also, the results of this test showed that there is a significant difference in SREBP-1 gene expression between each of the ET, RT, and HIIT groups and the CG ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the experimental groups ($P > 0.05$).

Conclusion:

Based on the results of this research, it can be concluded that endurance, resistance, and high-intensity interval training can reduce fat mass by influencing the factors affecting lipolysis and lipogenesis, while there was no difference between the types of training presented in this research. Therefore, it is suggested to use these exercises to reduce fat mass.

Ethical considerations:

Compliance with ethical guidelines: All the steps of the present research were carried out according to the instructions of the ethics committee of the Ferdowsi University of Mashhad with the ethical code IR.UM.REC.1400.295.

Funding: Financial resources were provided by the authors.

Authors' contribution: The contribution of the authors in conducting this research has been the same.

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments: The authors thank all the people who helped and supported us in this research.



تأثیر هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید بر بیان ژن SREBP-1 و 12.13.diHome رت‌های نور و استارچاق

محسن اکبری^۱، امیر رشیدلمیر^۲، ناهید بیژه^۳، سید علی‌رضا حسینی کاخک^۴

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. رایانامه: mohsen.akbari64@um.ac.ir

^۲ نویسنده مسؤؤل، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. رایانامه: rashidlamir@um.ac.ir

^۳ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. رایانامه: bijeh@um.ac.ir

^۴ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. رایانامه: hosseini@um.ac.ir

چکیده	اطلاعات مقاله
<p>مقدمه: چاقی و اضافه وزن یک اختلال متابولیکی است که سطوح بافت چربی در این اختلال تأثیرگذار است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید بر بیان ژن پروتئین تنظیم‌کننده استرول متصل‌شونده به عنصر ۱ و ۱۲،۱۳ دی‌هوم رت‌های نور و استارچاق بود.</p> <p>روش پژوهش: در پژوهش حاضر، ۳۶ موش صحرایی نژاد ویستارنر چاق با سن هشت هفته و وزن 325 ± 40 گرم، به صورت تصادفی به چهار گروه استقامتی (۱۰ سر)، مقاومتی (۸ سر)، تناوبی شدید (۱۰ سر) و کنترل (۸ سر) تقسیم شدند. موش‌های گروه‌های تجربی به مدت هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه تمرینات استقامتی با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد سرعت بیشینه، مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۱۲۰ درصد وزن بدن و تناوبی شدید با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت را انجام دادند و برای اندازه‌گیری بیان ژن SREBP-1 و 12.13.diHome از روش Real Time-PCR استفاده شد. از واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معناداری $P \geq 0.05$ استفاده شد.</p> <p>یافته‌ها: هر سه مدل تمرینی استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید سبب افزایش معنادار بیان ژن 12.13.diHome و کاهش معنادار SREBP-1 نسبت به گروه کنترل شد ($P > 0.05$)، اما تفاوتی بین گروه‌های تجربی مشاهده نشد ($P > 0.05$).</p> <p>نتیجه‌گیری: از تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید با کاهش بیان ژن تنظیم‌کننده استرول متصل‌شونده به عنصر ۱ و افزایش ۱۲،۱۳ دی‌هوم که فاکتورهای تأثیرگذار بر لیپولیزند و در افزایش لیپولیز تأثیر دارند، به‌منظور کاهش وزن استفاده شود.</p>	<p>نوع مقاله: پژوهشی</p> <p>تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۲۶</p> <p>تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۲/۱۳</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۱۸</p> <p>تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۲/۱۸</p> <p>کلیدواژه‌ها: استقامتی، تناوبی شدید، مقاومتی، SREBP1 12.13.diHome</p>

استناد: اکبری، محسن؛ رشیدلمیر، امیر؛ بیژه، ناهید؛ و حسینی کاخک، سید علی‌رضا. تأثیر هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید بر بیان ژن SREBP1 و 12.13.diHome رت‌های نور و استارچاق. نشریه علوم زیستی ورزشی، ۱۴۰۲؛ ۱۵(۱): ۸۹-۱۰۴.

DOI: <http://doi.org/10.22059/JSB.2023.354848.1572>

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC) 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است. | آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> | ایمیل: jsb@ut.ac.ir





پروہشگاہ علوم انسانی و مطالعات فرہنگی
پرتال جامع علوم انسانی

مقدمه

چاقی و اضافه وزن عوارض زیادی بر سیستم‌های بیولوژیک بدن می‌گذارد که به تغییرات پاتولوژیک فراوانی منجر می‌شود. یکی از اندام‌هایی که در این میان دچار آسیب‌ها، تغییرات عملکردی و فیزیولوژیک می‌شود، کبد است (۱). در پستانداران کبد ارگان اصلی تنظیم‌کننده سوخت‌وساز گلوکز و چربی است (۲). چربی کبد توسط تعدادی از فاکتورهای رونویسی از جمله پروتئین‌های اتصال‌دهنده عناصر تنظیم‌کننده استرول تنظیم می‌شود. SREBPs نقش اصلی در سوخت‌وساز لیپیدها، رشد سلول، انرژی سلولی، التهاب و سایر فرآورده‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیک ایفا می‌کند (۳). SREBPs در پاسخ به کلسترول از شبکه اندوپلاسمی به دستگاه گلژی منتقل می‌شوند که در نهایت موجب بیان ژن‌هایی که اغلب در بیوسنتز استرول و چربی‌ها نقش دارند، می‌شوند (۴). خانواده SREBPs شامل سه ایزوفرم SREBP-1a، SREBP-1c و SREBP-2 است که فاکتور اصلی تنظیم‌کننده ژن‌های لیپوژنز کبد، SREBP-1c است. این فاکتور در سنتز تری‌گلیسیرید دخالت دارد که اغلب در کبد، عضله و چربی وجود دارد و به‌عنوان قوی‌ترین فاکتور تنظیم‌کننده ژن‌های لیپوژنیک شناخته شده است و حدود ۶۹ ژن توسط آن بیان می‌شود (۵). پروتئین SREBP-1c از طریق آنباز پیام‌رسان انسولین می‌تواند تحریک و فعال شود که بیان ژن‌های مورد نیاز برای سوخت‌وساز گلوکز، تولید استیل‌کوا، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئیدفسفات و تولید اسیدهای چرب و لیپیدها را تنظیم می‌کند. انسولین از طریق مسیرهای mTOR و گیرنده X کبدی^۳ سبب تحریک، فعال شدن SERPB-1c و تحریک گلیکوژنز و لیپوژنز می‌شود (۶). سطح بالای انسولین در خون به‌علت مقاومت به انسولین اغلب به‌سبب فعال شدن SREBP-1c، به استئاتوز کبدی منجر می‌شود که در افراد چاق نیز مشاهده شده است (۷). همچنین در تومورهای سرطانی به‌علت اینکه غشای سلول به پیام‌رسان‌های ثانویه به‌منظور تولید انرژی از لیپید نیاز دارند، SREBP-1c بسیار فعال می‌شود. بر اساس نتایج تحقیقات مهار عملکرد SREBP-1c در بسیاری از شرایط پاتولوژیک مانند چاقی و اضافه وزن، تخریب اعصاب، بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان اهمیت فراوانی داشته و کاهش سطوح آن با بهبود روند سلامتی ارتباط دارد (۸، ۹). مهار فعالیت SREBP-1c موجب مهار بیان mRNA آنزیم‌های استیتول‌کوآدیاستوراز^۵، استیل‌کوآکربوکسیلاز^۶ اسید چرب سنتتاز^۷ و گیرنده‌های لیپوپروتئین‌های کم‌چگالی^۸ می‌شود که این آنزیم‌ها و گیرنده‌ها مسئول بخشی از تجمع سطوح چربی‌ها در بدن هستند (۱۰). همچنین نتایج پژوهشی نشان داد که مسیر داخل‌سلولی PPAR α /SREBP-1c/FAS/GPAT/AMPK مسیر اصلی در درمان کبد است (۱۱). سرکوب SREBP-1c توسط فاکتورهای مختلف، از ایجاد کبد چرب محافظت می‌کند (۱۲). در مجموع می‌توان گفت مهار فعالیت و پیام‌رسانی SREBP-1c سبب کاهش لیپوژنز می‌شود.

از طرفی، فاکتورهای لیپوژنیک مانند SREBP-1c تحت تأثیر فعالیت‌های ورزشی قرار می‌گیرند. فعالیت‌های ورزشی بر اساس نوع و شدت، تأثیرات مختلفی بر سوخت‌وساز چربی‌ها می‌گذارد. در تحقیقی ۱۲ هفته تمرین هوازی سبب کاهش سطوح SREBP-1c در سلول‌های گردش خون محیطی شد (۱۳). فعالیت ورزشی اغلب از طریق مسیر AMPK^۹ و کاهش تعداد گیرنده‌های A1 سطح کبد، موجب سرکوب مسیر لیپوژنیتیکی SREBP-1c می‌شود (۱۴). در واقع فعال شدن پلی‌مورفیسم اکتین وابسته به سلول چسبان E، مکانیزم‌های فعال شده توسط جریان ورود کلسیم به داخل سلول، تحریک مسیرهای وابسته به سایتواسکلتون‌ها و تغییرات ATP/ADP، موجب فعال شدن AMPK می‌شود. AMPK به‌عنوان یک گیرنده انرژی حین فعالیت‌های ورزشی، فعال شده و موجب مهار فعالیت SREBP-1c می‌شود (۱۵). ابراهیمی و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیقی بیان کردند که رژیم پرچرب به افزایش بیان ژن SREBP-1c

¹ sterol regulatory element binding protein (SREBP)

² Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)

³ Liver X receptor

⁴ Degeneration

⁵ Steatoyl-CoA desaturase (SCD1)

⁶ Acetyl coxylase (ACC)

⁷ Fatty acid synthetase (FAS)

⁸ low density lipoprotein receptor (LDLr)

⁹ AMP-activated protein kinase

منجر شد، در مقابل، تمرینات هوازی به کاهش آن انجامید (۱۶). علاوه بر این، آذربایجانی و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهشی بیان کردند که تمرینات هوازی به کاهش بیان ژن *SREBP1* منجر شد (۱۷). یئونگ او همکاران (۲۰۱۲) نیز در پژوهشی مشاهده کردند که دو ماه تمرینات شنا سبب کاهش بیان ژن *SREBP-1c* و توده چربی در موش‌ها شد (۱۸). اما هووان او همکاران (۲۰۱۸) (۱۹) تغییر معناداری را در سطوح *SREBP-1c* متعاقب هشت هفته تمرین مقاومتی در مردان و آسانو او همکاران (۲۰۱۹) (۲۰) تغییر معناداری در محتوای پروتئینی *SREBP1* متعاقب تمرینات ورزشی همراه با رژیم غذایی ژاپنی، مشاهده نکردند. دوربرزین او همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که تمرینات استقامتی تأثیری بر محتوای پروتئین *SREBP-1c* ندارد، اما دیگر آنزیم‌های مؤثر بر اکسیداسیون عضلانی را افزایش داد (۲۱). برخی تحقیقات نیز نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی از طریق مسیرهای *mTOR/Akt/PI3K* موجب فعال شدن *SREBP-1c* می‌شود (۲۲، ۲۳).

عضلات به‌عنوان یکی از ارگان‌های مؤثر بر تنظیم سوخت‌وساز بدن، مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. عضلات اسکلتی توانایی زیادی در سوخت‌وساز چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها دارند و با دیگر ارگان‌ها مانند بافت چربی تعامل زیادی جهت این فعل و انفعالات شیمیایی دارند (۲۴). یکی از این فاکتورها که در جذب اسیدهای چرب و گلوکز نقش دارد، مشتقات دی‌هیدروکسیلاسیون اسیدلینولئیک است. *12.13-di.Home* در ابتدا در موش‌ها به‌عنوان بخشی از استرس اکسیداتیو نوتروفیل‌ها شناسایی شد که ایزولوکوکتوکسین ۷ یا پامیتولیت ۸ نیز نامیده می‌شود. *12.13-di.Home* و ایزومر آن (۹،۱۰-دی‌هوم) ابتدا از فرم ۱۲،۱۳ یا ۹،۱۰-اپی‌هوم^{۱۰} از اسید لینولئیک^۱ توسط سیتوکروم P450 اکسید می‌شود و سپس توسط هیدرولیزهای اپوکسید^{۱۲} به *12.13-di.Home* و *9.10-di.Home* کاتالیز^{۱۳} می‌شود (۲۵). سطوح بالای *12.13-di.Home* در بافت چربی قهوه‌ای نسبت به بافت چربی سفید گزارش شده است. سطوح *12.13-di.Home* با شاخص توده بدن، توده چربی سفید، گلوکز و انسولین ناشتا، ارتباط معکوس و با توده چربی قهوه‌ای، حساسیت به انسولین و میزان جذب اسیدهای چرب به سلول ارتباط مستقیم دارد، اما با هموگلوبین گلیکولیزه شده^{۱۵} و پروتئین واکنشی^{۱۴} همبستگی معناداری ندارد. *12.13-di.Home* سبب فعال شدن انتقال‌دهنده‌های اسید چرب مانند انتقال‌دهنده ترانس پروتئین^{۱۶} و سلول‌های خوشه‌ای متمایزکننده^{۱۷} می‌شود که به ورود اسیدهای چرب آزاد به داخل سلول^{۱۹} می‌انجامد (۲۶). تحقیقات نشان داده‌اند *12.13-di.Home* سبب کاهش تری‌گلیسیرید در گردش خون و افزایش بیان لیپوپروتئین لیپاز شد. این نتایج بیان می‌کنند افزایش سطوح *12.13-di.Home* به هیدرولیز تری‌گلیسیریدها منجر می‌شود. در واقع موش‌هایی که با *12.13-di.Home* درمان شدند، افزایش توده چربی قهوه‌ای را تجربه کردند که این تغییرات مشابه با تغییرات ناشی از هورمون اپی‌نفرین و با افزایش بازجذب اسیدهای چرب و گلوکز در سلول‌های چربی قهوه‌ای همراه بود. همچنین *12.13-di.Home* سبب فعال شدن پروتئین

1. Yeong
2. Haun
3. Asano
4. Dobrzyn
5. Dihydroxylation of linoleic acid
6. 12.13-di.Home
7. Isoleukotoxin
8. Palmitoleate (C16:1n7)
9. 9,10-diHOME
10. 9,10-epOME
11. linoleic acid
12. cytochrome P450 (Cyp)
13. epoxide hydrolases
14. catalyze
15. A1C
16. C-reactive Protein
17. Fatty Acid Trance Protien1 (FATP1)
18. cluster of differentiation36 (CD36)
19. Fatty Acid Uptake

جفت‌نشده^۱ در سلول‌های چربی قهوه‌ای می‌شود که این افزایش بیان ژن‌های UCP1، به کاهش اسیدهای چرب آزاد و افزایش حالت ترموژنیک سلول‌های چربی قهوه‌ای منجر شد. درمان با 12.13-di.Home سبب بهبود افراد مبتلا به هایپرلیپیدمی^۲، افزایش تحریک mTOR، پروتئین شوک گرمایی^۳ و نیتریک اکساید^۴ می‌شود که در درمان بیماری‌های هایپرلیپیدمی و قلبی-عروقی مؤثر است (۲۷).

بررسی‌های انجام‌گرفته نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی به افزایش سطوح 12.13-di.Home منجر می‌شود. فوربست^۵ همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که تمرینات استقامتی سبب افزایش 12.13-di.Home و بهبود وضعیت عضلات قلبی شد (۲۹). همچنین اسنفورد و همکاران (۲۰۱۸) بیان کردند تمرینات هوازی سبب افزایش تولید 12.13-di.Home، ۶ تا ۲۴ ساعت پس از تمرین، کاهش سطوح تری‌گلیسیرید و افزایش جذب اسیدهای چرب آزاد شد، اما تأثیری بر جذب گلوکز نداشت (۳۰). اما نتایج متناقضی نیز وجود دارد؛ مورویل^۶ همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که تنها تمرینات استقامتی سبب افزایش 12.13-di.Home شد و تمرینات مقاومتی به‌صورت موقتی موجب کاهش سطوح 12.13-di.Home شد که پس از دو ساعت ریکاوری شروع به افزایش کرد (۳۱). همچنین گراپوف^۷ و همکاران (۲۰۲۰) کاهش معناداری در سطوح 12.13-di.Home متعاقب تمرینات هوازی با ۴۵ درصد VO2peak در زنان دارای اضافه وزن مشاهده نکردند (۳۲). با توجه به بررسی دلایل مختلف از جمله اهمیت موضوع، بررسی مسیرهای لیپوژنیک و لیپولیزی در سطوح سلولی مولکولی و شناخت عوامل تأثیرگذار به‌خصوص فعالیت‌های ورزشی که می‌تواند به بیماری‌هایی مانند چاقی، هایپرلیپیدمی، سندروم متابولیک، بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع دو کمک شایانی کند، همچنین استفاده زیاد از تمرینات مقاومتی و استقامتی جهت کاهش لیپوژن و تحریک لیپولیز و تأثیرات فراوان تمرینات تناوبی شدید بر این فاکتورها و وجود نتایج ضد و نقیض و در عین حال نبود پژوهشی در زمینه قیاسی تأثیر تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید بر فاکتورهای SREBP-1c و 12.13-di.Home، این پرسش برای محقق ایجاد شد آیا اثر هشت هفته تمرینات مقاومتی، استقامتی و تناوبی شدید بر بیان ژن‌های SREBP-1c بافت کبدی و 12.13-di.Home عضله نعلی رت‌های نر ویستار چاق تأثیر دارد یا خیر؟

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که به روش آزمایشگاهی اجرا شد. آزمودنی‌ها ۴۰ سر رت نر بالغ نژاد ویستار هشت‌هفته‌ای با میانگین وزنی 325 ± 40 گرم بودند که از انستیتو سرم‌سازی رازی مشهد تهیه شدند. رت‌ها در دمای محیطی 22 ± 5 درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۴۵ درصد و چرخه خواب بیداری ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند، به‌طوری‌که در دسترسی به آب و غذای استاندارد، محدودیتی نداشته باشند. رت‌ها در قفسه‌های مخصوص جوندگان از جنس PVC با درپوش توری فلزی که کف آنها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانده شده بود، قرار گرفتند. غذای موش‌ها از شرکت جوائه خراسان به‌صورت پلت‌های بسته‌بندی‌شده ۱۰ کیلوگی تهیه شد و آب مصرفی، آب شهری بود. به‌منظور تعیین حداکثر سرعت از آزمون فزاینده استاندارد شده توسط لینداردو و همکاران (۲۰۰۷) برای رت‌های نژاد ویستار استفاده شد (۵۵). این آزمون شامل ۱۰ مرحله سه‌دقیقه‌ای است. در مرحله اول $0/3$ کیلومتر بر ساعت و در مراحل بعدی $0/3$ کیلومتر بر ساعت به سرعت نوار اضافه می‌شود. با توجه به اینکه پنج روش آزمون وامانده‌ساز توسط لیناندرو و همکاران معرفی شده است که دارای شیب‌های متفاوت‌اند، در این پژوهش از شیب صفر درجه برای تعیین حداکثر سرعت دویدن استفاده شد و سرعت به‌دست‌آمده در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود، به‌عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان استفاده شد. در یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری،

1. Uncoupling Protein1
2. Hyperlipidemia
3. Heat Shock Protein72
4. Nitric Oxide
5. Foryst
6. Morville
7. Gropov

تمامی رت‌ها به منظور آشناسازی در معرض نوار گردان (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته) و نردبان مخصوص موش‌ها (۳۶ پله‌ای با شیب ۵۸ درصد و ارتفاع یک‌متری) قرار گرفتند. سپس رت‌ها به روش تصادفی به چهار گروه تمرین استقامتی (ET)، گروه تمرین مقاومتی (RT)، گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT) و گروه کنترل (CG) تقسیم شدند. در هر گروه ۱۰ سر رت قرار گرفت. همه مراحل مربوط به حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد و کد اخلاق IR.UM.REC.1400.295 انجام گرفت.

جدول ۱. آماره‌های گرایش مرکزی و پراکندگی متغیرهای پژوهش

متغیر	گروه‌ها	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم)	تمرین تناوبی شدید	۳۴۳/۳۰	۶۴/۶۱
	تمرین مقاومتی	۳۵۸/۲۵	۵۳/۳۷
	تمرین استقامتی	۳۷۳/۸۰	۵۹/۹۶
	کنترل	۳۶۰/۱۲	۳۷/۱۱
قد (سانتی‌متر)	تمرین تناوبی شدید	۲۳/۹۵	۱/۸۹
	تمرین مقاومتی	۲۴/۲۰	۱/۶۱
	تمرین استقامتی	۲۳/۶۲	۱/۵۰
	کنترل	۲۳/۳۷	۱/۵۱
شاخص توده بدن (گرم/سانتی‌متر مربع ۲)	تمرین تناوبی شدید	۵/۹۷	۰/۸۵
	تمرین مقاومتی	۶/۳۷	۰/۷۵
	تمرین استقامتی	۶/۴۲	۰/۸۴
	کنترل	۶/۶۲	۰/۷۲
بیان ژن SREBP-1	تمرین تناوبی شدید	۳/۲۳	۱/۶۰
	تمرین مقاومتی	۳/۱۶	۰/۰۹
	تمرین استقامتی	۳/۰۸	۰/۰۴
	کنترل	۱/۰۵	۰/۰۸
بیان ژن 12.13.diHome	تمرین تناوبی شدید	۳/۲۷	۰/۱۳
	تمرین مقاومتی	۳/۲۱	۰/۰۴
	تمرین استقامتی	۳/۱۴	۰/۱۱
	کنترل	۱/۰۲	۰/۰۳

تمرین استقامتی در تمامی رت‌هایی که در گروه تمرین استقامتی قرار داشتند شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد بیشینه روی نوار گردان (سرعت دستگاه بر حسب متر بر دقیقه) و سپس به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در دو هفته اول، ۶۵ درصد سرعت بیشینه در دو هفته دوم و ۷۰ درصد سرعت بیشینه در هفته پنجم به بعد بود (جدول ۲). در انتها رت‌ها با سرعت ۳۵ تا ۴۵ درصد سرعت بیشینه عملیات سرد کردن را انجام دادند (جدول ۱) (۳۳). پس از چهار هفته از تمرینات، با توجه به سازگاری حیوانات با تمرین، بار دیگر از رت‌ها آزمون وامانده‌ساز گرفته شد و شدت تمرینات بعدی بر اساس آزمون وامانده‌ساز جدید تعیین شد.

جدول ۲. پروتکل تمرین استقامتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت تمرین (دقیقه)	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت بیشینه (درصد)	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰

در گروه تمرین مقاومتی تمرینات شامل هشت هفته صعود از نردبان یکمتری با ۳۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه ست با پنج تکرار است که در فاصله هر تکرار یک دقیقه و در فاصله بین هر ست دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم رت‌ها، انجام گرفت. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته‌شده به رت‌ها ۵۰ درصد وزن بدن آنها بود که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۲۰ درصد وزن بدن آنها در هفته پایانی رسید (جدول ۳) (۳۴). حیوانات در طول هفته‌های پیش از شروع تمرینات با صعود از نردبان آشنا شدند. در صورت امتناع، با تحرکی دستی وادار به صعود شدند.

جدول ۳. پروتکل تمرین مقاومتی

متغیر هفته	تعداد جلسات	تعداد ست	تکرار در هر ست	استراحت بین هر ست (دقیقه)	استراحت بین تکرار (دقیقه)	بار (درصد وزن بدن)
هفته اول	۵	۳	۵	۲	۱	۵۰
هفته دوم	۵	۳	۵	۲	۱	۶۰
هفته سوم	۵	۳	۵	۲	۱	۷۰
هفته چهارم	۵	۳	۵	۲	۱	۸۰
هفته پنجم	۵	۳	۵	۲	۱	۹۰
هفته ششم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۰۰
هفته هفتم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۱۰
هفته هشتم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۲۰

به منظور انجام تمرینات تناوبی ابتدا رت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه گرم کردند. سپس به مدت دو دقیقه با سرعت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت با شیب صفر درجه دویدند. رت‌ها شش وهله این کار را انجام دادند و بین هر ست یک دقیقه با سرعت ۱۰ به کار خود ادامه دادند. در هفته‌های بعد تمام موارد مذکور به جز تکرار اینتروال‌ها یکسان بود. اینتروال‌های دویدن از شش بار در هفته اول به ۱۲ بار در هفته هشتم رسید (جدول ۴) (۳۵).

جدول ۴. پروتکل تمرین تناوبی شدید

هفته	وهله‌های دویدن (دو دقیقه)	سرعت دویدن (درصدی از بیشینه)	شیب نوار گردان	سرعت بین وهله‌های دویدن (یک دقیقه) (متر بر دقیقه)
هفته اول	۶	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰
هفته دوم	۷	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰
هفته سوم	۸	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰
هفته چهارم	۹	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰
هفته پنجم	۱۰	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰
هفته ششم	۱۱	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰
هفته هفتم	۱۲	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰
هفته هشتم	۱۲	۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت	۰	۱۰

به منظور اندازه‌گیری نشانگرهای آنروپومتریکی از دور شکم (بلافاصله جلوی پای جلو)، دور سینه (بلافاصله پشت پای جلو، طول بدن فاصله بینی تا مقعد یا همان طول بینی تا مقعد) استفاده شد. همچنین وزن و طول بدن برای محاسبه نمایه توده بدن و از شاخص لی برای تعیین چاقی رت‌ها استفاده شد (۵۵)

$$\text{Body mass index (BMI)} = \text{body mass (g)} / \text{length}^2 \text{ (cm}^2\text{)}$$

Lee index = cube root of body weight (g) / nose-to-anus length (cm)

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با تزریق مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل حیوان، سر توسط دستگاه گیوتین جدا و بافت‌های کبد و عضله نعلی به‌صورت سالم توسط متخصص بافت‌شناسی حیوانی بیرون آورده شد. بافت‌ها با دقت روی یخ قرار داده شدند و در مایع نیتروژن منجمد قرار گرفتند و برای تجزیه و تحلیل بعدی به یخچال با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی و پس از آن به آزمایشگاه خون‌شناسی بیمارستان قائم (ع) مشهد منتقل شدند.

اندازه‌گیری بیان ژن 12.13.diHome و SREBP-1 به‌وسیله تکنیک Real-Time-PCR سنجش و پس از کمی‌سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد. از اهداف اصلی پژوهش، بررسی سه مدل تمرین استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید بر روند لیپولیز و لیپوژنز توسط ژن‌های 12.13.diHome بافت عضله نعلی به‌عنوان معرف مسیر لیپولیزی و SREBP-1 بافت کبدی به‌عنوان معرف مسیر لیپوژنری بود. به همین منظور پس از بی‌هوشی و کالبدشکافی موش‌ها، بافت کبدی و عضله نعلی استخراج شد و پس از شست‌وشو در سرم فیزیولوژیک بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد. بافت کبدی و بافت عضله نعلی، به‌منظور بررسی تأثیر تمرینات مقاومتی، استقامتی و تناوبی شدید و بررسی تغییرات بیان ژن‌های موردنظر بر این بافت‌ها اندازه‌گیری شد.

همچنین پس از نرمال بودن توزیع داده‌ها، به‌منظور نشان دادن اختلاف معناداری مقادیر ژن‌های 12.13.diHome و SREBP-1 بین گروه‌ها از روش آماری تحلیل واریانس یکطرفه و به‌منظور تعیین تفاوت بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معناداری $P > 0.05$ انجام گرفت.

یافته‌ها

نتایج تحلیل واریانس تحلیل واریانس یکطرفه (جدول ۵) نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید سبب افزایش بیان ژن 12.13.diHome و کاهش SREBP-1 در رت‌های ویستار نر چاق شد ($P > 0.05$). بر همین اساس به‌منظور بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که در جدول ۶ گزارش شده است.

جدول ۵. مقایسه متغیرهای 12.13.diHome و SREBP-1 در گروه‌های مورد بررسی (گروه استقامتی ET: ۸ سر - گروه تمرین مقاومتی RT: ۱۰ سر - گروه تمرین تناوبی شدید HIIT: ۱۰ سر - گروه کنترل CG: ۸ سر)

گروه‌ها متغیرها	گروه تمرین استقامتی (ET)	گروه تمرین مقاومتی (RT)	گروه تمرین تناوبی شدید (HIIT)		گروه کنترل (CG)	F	سطح معناداری
			پیش‌آزمون - پس‌آزمون	پیش‌آزمون پس‌آزمون			
بیان ژن 12.13.diHome	۳/۱۴ ± ۱/۳۹	۳/۰۵ ± ۱/۲۴	۲/۲۵ ± ۰/۷۸	۱	۰/۹۹۶ ± ۰/۰۱	۷/۷۷۷	* ۰/۰۰۱
بیان ژن SREBP1	۰/۴۲۸ ± ۰/۲۹	۰/۳۹۰ ± ۰/۲۸	۰/۴۸۸ ± ۰/۳۳	۱	۰/۹۹۷ ± ۰/۰۴	۹/۱۶۸	* ۰/۰۰۱

(سطح معناداری $P \leq 0.05$)

نتایج (جدول ۶) آزمون توکی نشان داد بین گروه تمرین استقامتی، گروه تمرین مقاومتی و گروه تمرین تناوبی شدید با گروه کنترل در بیان ژن 12.13.diHome تفاوت معناداری وجود داشت ($P = 0.001$)، اما بین گروه‌های تجربی تفاوت معناداری وجود نداشت ($P = 0.334$; $P = 0.487$; $P = 0.998$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بین گروه تمرین استقامتی، گروه تمرین مقاومتی و گروه

تمرین تناوبی شدید با گروه کنترل در بیان ژن SREBP-1 تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$)، اما بین گروه‌های تجربی تفاوت معناداری وجود نداشت ($P=0/991$).

جدول ۶. نتایج آزمون تعقیبی توکی به منظور بررسی اختلاف بین گروه‌ها

متغیرها	گروه‌ها	مقایسه (ET) و مقایسه (RT)	مقایسه (ET) و مقایسه (HIIT)	مقایسه (ET) و مقایسه (CG)	مقایسه (ET) و مقایسه (RT)	مقایسه (HIIT) و مقایسه (CG)	مقایسه (HIIT) و مقایسه (RT)
		P اختلاف	P اختلاف	P اختلاف	P اختلاف	P اختلاف	P اختلاف
بیان ژن 12.13.diHome		0/991	0/098	0/867	0/098	0/958	0/06
بیان ژن SREBP-1		0/087	0/998	0/487	0/699	0/334	0/787

گروه یک: تمرین استقامتی (ET) - گروه دو: تمرین مقاومتی (RT) - گروه سه: تمرین تناوبی شدید (HIIT) - گروه چهار: کنترل (CO)
* (سطح معناداری $P \leq 0/05$)

با توجه به اختلاف معنادار در متغیرهای پژوهشی بین گروه‌های تجربی، لازم است که تأثیر مداخله‌های پژوهشی بر آزمودنی‌ها بررسی شود. جدول ۷ به بررسی متغیرهایی که بین سه گروه تجربی تفاوت وجود داشت، اشاره می‌کند و نشان می‌دهد کدام گروه تمرینی بیشترین درصد تغییرات و میزان اثرگذاری را در آزمودنی‌ها داشته است. در این جدول میزان درصد تغییرات و اندازه اثر محاسبه و از فرمول‌های آماری زیر استفاده شد.

درصد تغییرات = [(میانگین پس آزمون - میانگین پیش آزمون) / میانگین پیش آزمون] * ۱۰۰
اندازه اثر: (میانگین پیش آزمون - میانگین پس آزمون) / انحراف استاندارد پیش آزمون

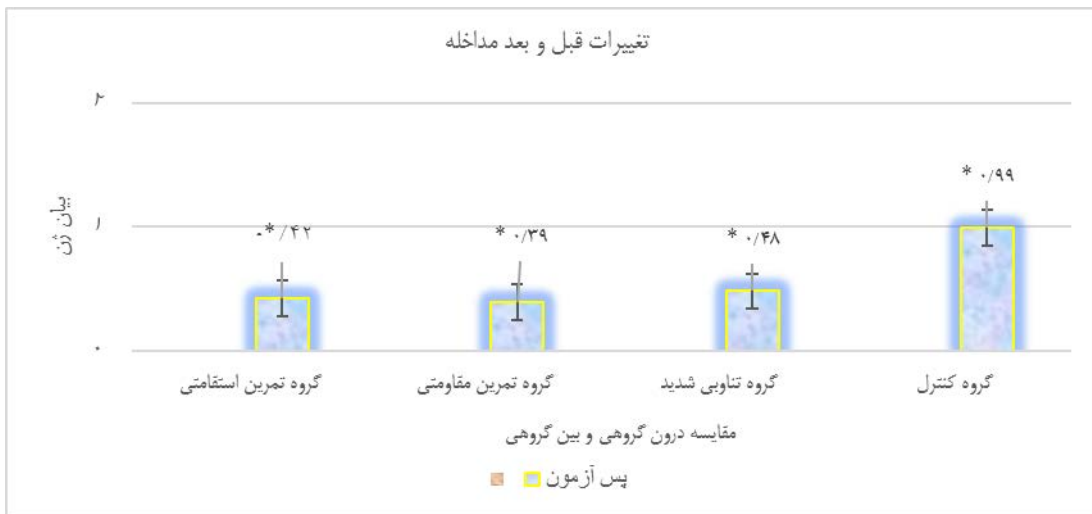
جدول ۷. درصد تغییرات و اندازه اثر

متغیرها	گروه‌ها	اندازه اثر %	ضریب تغییرات %	میانگین‌ها پیش آزمون / پس آزمون	تفاوت میانگین‌ها
بیان ژن SREBP-1	HIIT	۴۰	۲۵	۰/۴۸ ± ۰/۳	۰/۱۲
	ET	۹۰	۴۲/۸۵	۰/۴۲ ± ۰/۲	۰/۱۸
	RT	۱۰۵	۵۲/۸۴	۰/۳۹ ± ۰/۲	۰/۲۱
بیان ژن 12.13.diHome	HIIT	۱۹۲/۸۵	۵۷/۴۴	۲/۳۵ ± ۰/۷	۱/۳۵
	ET	۱۶۴/۶۱	۶۸/۱۵	۳/۱۴ ± ۱/۳	۲/۱۴
	RT	۱۷۰/۸۳	۶۷/۲۱	۳/۰۵ ± ۱/۲	۲/۰۵

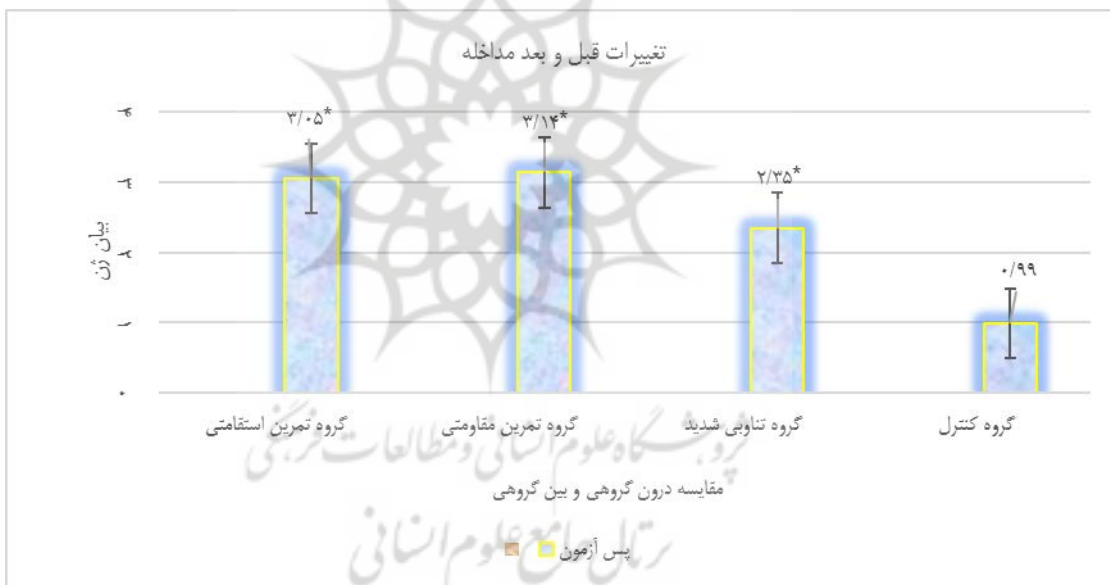
نتایج روش‌های آماری اندازه اثر و درصد تغییرات در جدول ۷ نشان داد تمرینات مقاومتی نسبت به تمرینات تناوبی شدید و تمرینات استقامتی، تأثیر بیشتری بر تغییرات ژن‌های SREBP-1 و 12.13.diHome داشته است.

¹ Percentage of changes (PC)

² Effect size (ES)



شکل ۱. تغییرات بین گروهی بیان ژن SREBP-1



شکل ۲. تغییرات بین گروهی بیان ژن 12.13.diHome

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید سبب افزایش معنادار بیان ژن 12.13.diHome و کاهش معنادار SREBP-1 در رت‌های نر ویستار چاق شد.

با توجه به نتایج همسو با نتایج حاضر (۹، ۱۳، ۱۴، ۲۱، ۲۳، ۳۶ - ۴۲) و نتایج ناهمسو (۲۰، ۴۳ - ۴۷)، نیز به بحث دقیق‌تر و جامع‌تر بر تغییرات این دو ژن متعاقب تمرینات ورزشی الزامی است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید سبب کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی در رت‌های نر ویستار چاق شد.

از دلایل احتمالی کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در پژوهش حاضر، افزایش فعالیت گیرنده ایکس فازنویید^۱ است. FXR نقشی کلیدی در هموستاز کلسترول و اسیدهای صفرا را بر عهده دارد. فعال شدن FXR سبب تنظیم مثبت گیرنده لیپوپروتئین بسیار پرچگال^۲ و تعدیل برداشت کبدی LDL می‌شود. علاوه بر این، FXR در چرخه انتقال معکوس کلسترول^۳ از بافت‌های محیطی به کبد دخیل است و با تنظیم منفی SREBP-1، و ژن‌های حذف آن از طریق ژن هترودیمری کوچک شریک^۴ مسیر سنتز اسیدها چرب و کلسترول را مهار می‌کند (۷). در نتیجه می‌توان این احتمال را بیان کرد که از علل کاهش بیان SREBP-1 بافت کبدی متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در رت‌های نر ویستار چاق در این پژوهش، افزایش فعالیت FXR باشد. برخی تحقیقات نیز گزارش کردند که آنزیم‌های لیپوژنیک مانند SREBP-1 تحت تأثیر فعالیت‌های ورزشی قرار می‌گیرند. فعالیت‌های ورزشی بر اساس نوع و شدت، تأثیرات مختلفی بر سوخت‌وساز چربی‌ها می‌گذارد. در تحقیقی ۱۲ هفته تمرین هوازی سبب کاهش سطوح SREBP-1 در سلول‌های گردش خون محیطی شد (۱۳). فعالیت ورزشی اغلب از طریق مسیر AMPK^۵ و کاهش تعداد گیرنده‌های A1 سطح کبد، موجب سرکوب مسیر لیپوژنیتیکی SREBP-1 کبد می‌شود (۱۴). پس می‌توان گفت که از دلایل دیگر کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در رت‌های نر ویستار چاق، فعال شدن AMPK^۶ و مسیرهای پایین‌دستی داخل سلولی آن باشد. از طرفی برخی تحقیقات به این مسئله مهر تأیید زدند که کاهش سنتز لیپیدها در کبد متعاقب تمرینات ورزشی می‌تواند به دلیل افزایش فعالیت خانواده‌ای از گیرنده‌های سلولی به نام گیرنده‌های سلولی پروگسیزومی^۷ باشد. گیرنده فعال شده با تکثیر پروگسیزوم آلفا^۸ که تنظیم‌کننده‌های کلیدی اکسیداسیون اسیدهای چرب است، متعاقب تمرینات ورزشی فعال و سبب مهار فعالیت SREBP-1 می‌شود. در تأیید این موضوع پژوهشی گزارش کرد تمرینات هوازی با افزایش بیان ژن PPAR-a^۹ سبب مهار SREBP-1 می‌شود (۴۱). پس می‌توان گفت که یکی دیگر از دلایل احتمالی کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی، افزایش بیان ژن PPAR-a^۹ باشد که سبب مهار SREBP-1 می‌شود. علاوه بر این، برخی دلایل دیگر را می‌توان به این موارد اضافه کرد که دلیلی بر کاهش بیان ژن SREBP-1 متعاقب تمرینات ورزشی باشد که به برخی از آنها اشاره می‌کنیم.

پروتئین‌های خانواده آدنوزین دی‌فسفات‌ریبوز پلیمراز^۸ خانواده‌ای از پروتئین‌های سلولی‌اند که در پروسه‌های سلولی مانند اختلالات مربوط به DNA، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و سوخت‌وساز لیپیدها دخالت دارند. PARP7^۹، با کاهش فعالیت گیرنده ایکس کبدی، سبب کاهش بیان SREBP-1 و تجمع لیپیدها در کبد می‌شوند (۴۸). در تأیید این موضوع، سزانتو^{۱۰} و همکاران (۲۰۲۱) تأیید کردند که کاهش بیان ژن SREBP-1 می‌تواند به دلیل تأثیر PARP7 بر مسیر سیگنالینگ SREBP-1/LXR باشد (۴۹). همچنین خانواده‌ای از پروتئین‌های بازدارنده به نام پروتئین بازدارنده پستانداران فعال^{۱۰} که شامل چهار زیرواحد؛ PIAS1، PIAS2 و PIAS3، با فعال کردن لیگازها^{۱۱} سبب مهار SREBP-1 می‌شوند و از این طریق در مهار سنتز لیپیدها نقش دارند. در واقع SUMOE3^{۱۱} به روش اتصال به SREBP-1 که به سومولوسی^{۱۲} شهرت دارد که واکنش سریع و برگشت‌پذیر است و توسط پروتئین‌هایی به نام

1. Farnesoid X Receptor (FXR)

2. Very Low-Density Lipoprotein Receptor

3. Reverse cholesterol transport (RCT)

4. Small Heterodimer Partner

5. AMP-activated protein kinase

6. Peroxisomal cell receptors

7. Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha (PPAR-a)

8. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)

9. Szántó

10. The mammalian protein inhibitor of activated STAT (PIASs)

11. SUMO E3 ligase

12. small ubiquitin-related modifier (SUMO) E3 ligase

سوموپروتئین و آنزیم‌های لیگاز اختصاصی لیگاز ۱، لیگاز ۲ و لیگاز ۳ اتفاق می‌افتد (۵۰). چن‌فی و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که تمرینات استقامتی سبب افزایش فعالیت سومولوسیون E3 و کاهش سطوح SREBP-1 و در نتیجه کاهش تجمع لیپیدها می‌شود (۳۷). همچنین گهلرت و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که تمرینات مقاومتی با شدت بالا سبب افزایش SUMO-1 و این افزایش موجب کاهش تجمع لیپیدها می‌شود (۵۱). علاوه بر این، برخی تحقیقات گزارش کرده‌اند که عضلات اسکلتی متعاقب تمرینات مقاومتی با ارسال پیام‌ها و ترشح برخی هورمون‌ها، سبب کاهش تجمع لیپیدها در کبد می‌شوند. عضلات اسکلتی با ترشح هورمون آیریزین سبب ایجاد تغییرات مناسب در جهت کاهش تجمع و انباشت لیپیدها در کبد می‌شوند. در تأیید این موضوع، تحقیقی نیز گزارش کرد که تمرینات مقاومتی با تحریک ترشح آیریزین و میتوژین ۱ و تحریک PGC1a، سبب مهار SREBP-1 کبدی و مانع انباشت لیپیدها در کبد می‌شوند (۴۰). همچنین متعاقب تمرینات ورزشی و بررسی تغییرات بیان ژن SREBP-1، می‌توان به افزایش هورمون آدیپونکتین اشاره کرد. آدومسینپراسرت و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که این هورمون با اتصال به گیرنده‌های آدیپورسپتور ۱ سبب فعال شدن پروتئین تعامل آدپتور فسفوتیروزین می‌شود. APPL1 با تحریک PPARa و AMPK، سبب فسفوریلاسیون و مهار SREBP-1 می‌شود (۵۲). دیگر هورمون تأثیرگذار بر تغییرات SREBP-1 لپتین است. لپتین، آدیپوکاینی است که موجب ایجاد تغییرات زیادی در بدن می‌شود و در کاهش اشتها توسط نروپپتید Y، افزایش مصرف انرژی با تحریک هورمون آزادکننده تیروزین (هورمون آزادکننده گنادوتروپین نقش دارد. این تغییرات در نهایت سبب مهار SREBP-1 و از این طریق مهار لیپوژنز و کاهش تولید اسیدهای چرب در کبد می‌شود (۵۳،۵). پس می‌توان گفت که دلیل احتمالی دیگر کاهش بیان SREBP-1 متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در رت‌های نر ویستار چاق، سطوح آدیپونکتین و لپتین باشد. دیگر هورمون‌هایی که سبب کاهش بیان و فعالیت SREBP-1 می‌شوند، گلوکاگن و آدرنالین هستند این دو هورمون توسط آبشار سیگنالینگ پروتئین کیناز A سبب مهار SREBP-1 می‌شوند. البته هنوز جزئیات دقیق این مسیر شناخته نشده است، اما لاندون و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که گلوکاگن و آدرنالین از عوامل مهار سREBP1 محسوب می‌شوند (۵۴).

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در رت‌های نر ویستار چاق، احتمالاً به دلیل افزایش فعالیت PARP7، NEM، PIASs، سومولوسیون SUMO/E3، گلوکاگن، آدرنالین، لپتین و آدیپونکتین باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید سبب افزایش بیان ژن 12.13.diHome عضله نعلی در رت‌های نر ویستار چاق شد. از دلایل احتمالی افزایش بیان ژن 12.13-diHome عضله نعلی متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در رت‌های نر ویستار چاق، افزایش سطوح اپی‌نفرین و توده چربی قهوه‌ای است. تحقیقی گزارش کرد که متعاقب انجام انواع تمرینات ورزشی، سطوح اپی‌نفرین و توده چربی قهوه‌ای افزایش می‌یابد در تأیید این موضوع، لاینس و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که افزایش اپی‌نفرین و سطوح چربی قهوه‌ای سبب افزایش بیان ژن 12.13-diHome

1. SUMOylation
2. E ligas
3. Chenfei
4. Gehlert
5. Irisin
6. Meteorin-like (Metrl)
7. Udomsinprasert
8. Adipo receptor1 (ADR1)
9. adaptor protein phosphotyrosine interaction (APPL1)
10. Neuropeptide Y
11. Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
12. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)
13. PKA
14. Lee
15. Lynes

می‌شود (۲۶). با ایجاد ارتباط علمی و منطقی بین این تحقیقات، به افزایش بیان ژن 12.13-di.Home عضله نعلی در پی افزایش سطوح اپنفرین و توده بدون چربی متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در رت‌های نر ویستار چاق پی برد. از طرفی، لاینس و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که فعالیت ورزشی استقامتی با افزایش آنزیم‌های اپوکسیدهدرولاز ۱ مانند اپوکسیدهدرولاز ۲ و اپوکسیدهدرولاز ۳ که از بافت چربی ترشح می‌شوند، در افزایش سطوح پروتئینی و بیان ژن 12.13-di.Home نقش دارند. افزایش بیان ژن 12.13-di.Home در عضلات اسکلتی سبب افزایش بیان چندین ژن مانند ژن‌های درگیر در فعالیت میتوکندریایی مانند سیترات سنتاز، فاکتور تنفسی هسته‌ای ۴ و فاکتور تنفسی هسته‌ای ۵۲ انتقال‌دهنده‌های اسید چرب مانند پروتئین انتقال‌دهنده اسید چرب ۴ SD36 می‌شود (۲۶). در نتیجه می‌توان افزایش آنزیم‌های اپوکسیدهدرولاز را از دلایل افزایش بیان ژن 12.13-di.Home عضله نعلی متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید در رت‌های نر ویستار چاق معرفی کرد.

نتیجه گیری

نتیجه اینکه، تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید با تأثیر بر عوامل تأثیرگذار بر لیپولیز و لیپوژنز سبب کاهش توده چربی می‌شوند. درحالی‌که تفاوتی بین انواع تمرینات ارائه‌شده در این پژوهش وجود نداشت، اما پیشنهاد می‌شود از این تمرینات به‌منظور کاهش توده چربی استفاده شود. نتایج نشان داد که سه مدل تمرینات استقامتی، مقاومتی و تناوبی شدید به‌دلیل ایجاد تغییرات داخل سلولی و تحریک مسیرهای لیپولیزی و لیپوژنتیکی در میزان توده چربی نقش زیادی دارند که این تغییرات در سطوح ژنی به این روند کمک زیادی می‌کند.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد / دانشکده علوم ورزشی به‌سبب حمایت مالی / حمایت معنوی / همکاری در اجرای پژوهش حاضر سپاسگزاری می‌شود. همچنین از آقای دکتر رشید لمیر / خانم دکتر ناهید بیژه به‌خاطر بازبینی متن مقاله و ارائه نظرات سازنده تشکر و قدردانی می‌شود. نگارندگان بر خود لازم می‌دانند از آقای دکتر حسینی کاخکی به‌دلیل مطالعه متن مقاله و ارائه نظرات ارزشمند سپاسگزاری کنند.

References

1. Cimini FA, Barchetta I, Ciccarelli G, Leonetti F, Silecchia G, Chiappetta C, Di Cristofano C, Capoccia D, Bertocchini L, Ceccarelli V, Carletti R. Adipose tissue remodelling in obese subjects is a determinant of presence and severity of fatty liver disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2021 Jan;37(1):e3358. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3358>
2. Ramos LF, Silva CM, Pansa CC, Moraes KC. Non-alcoholic fatty liver disease: molecular and cellular interplays of the lipid metabolism in a steatotic liver. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Jan 2;15(1):25-40. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1820321>
3. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F, Guan Y, Wang L, Lin Y, Bo T, Zhang J. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *Journal of Hepatology*. 2014 Dec 1;61(6):1358-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.037>
4. Zhou Z, Liang S, Zhou Z, Liu J, Zhang J, Meng X, Zou F, Zhao H, Yu C, Cai S. TGF- β 1 promotes SCD1 expression via the PI3K-Akt-mTOR-SREBP1 signaling pathway in lung fibroblasts. *Respiratory Research*. 2023 Dec;24(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02313-9>

¹ epoxide hydrolase (EHs)

² Ephx1

³ Ephx2

⁴ Nuclear respiratory factor 1

⁵ Nuclear respiratory factor 2

⁶ Fatty acid transfer protein 4

5. Wu L, Guo T, Deng R, Liu L, Yu Y. Apigenin ameliorates insulin resistance and lipid accumulation by endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c/SREBP-2 pathway in palmitate-induced HepG2 cells and high-fat diet-fed mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2021 Apr 1;377(1):146-56.<https://doi.org/10.1124/jpet.120.000162>
6. Jayachandran M, Zhang T, Wu Z, Liu Y, Xu B. Isoquercetin regulates SREBP-1C via AMPK pathway in skeletal muscle to exert antihyperlipidemic and anti-inflammatory effects in STZ induced diabetic rats. *Molecular Biology Reports*. 2020 Jan;47:593-602.<https://doi.org/10.1007/s11033-019-05166-y>
7. Nakamuta M, Fujino T, Yada R, Yada M, Yasutake K, Yoshimoto T, Harada N, Higuchi N, Kato M, Kohjima M, Taketomi A. Impact of cholesterol metabolism and the LXR α -SREBP-1c pathway on nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular medicine*. 2009 May 1;23(5):603-8.<https://doi.org/10.3892/ijmm.00000170>
8. Sun Q, Yu X, Peng C, Liu N, Chen W, Xu H, Wei H, Fang K, Dong Z, Fu C, Xu Y. Activation of SREBP-1c alters lipogenesis and promotes tumor growth and metastasis in gastric cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Aug 1;128:110274. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110274>
9. Abukhalil MH, Hussein OE, Bin-Jumah M, Saghir SA, Germoush MO, Elgebaly HA, Mosa NM, Hamad I, Qarmush MM, Hassanein EM, Kamel EM. Farnesol attenuates oxidative stress and liver injury and modulates fatty acid synthase and acetyl-CoA carboxylase in high cholesterol-fed rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020 Aug;27:30118-32.<https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.98>
10. Abukhalil MH, Hussein OE, Bin-Jumah M, Saghir SA, Germoush MO, Elgebaly HA, Mosa NM, Hamad I, Qarmush MM, Hassanein EM, Kamel EM. Farnesol attenuates oxidative stress and liver injury and modulates fatty acid synthase and acetyl-CoA carboxylase in high cholesterol-fed rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020 Aug;27:30118-32. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09296-w>
11. Zhang W, Li JY, Wei XC, Wang Q, Yang JY, Hou H, Du ZW, Wu XA. Effects of dibutyl phthalate on lipid metabolism in liver and hepatocytes based on PPAR α /SREBP-1c/FAS/GPAT/AMPK signal pathway. *Food and Chemical Toxicology*. 2021 Mar 1;149:112029. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112029>
12. Sharma A, Anand SK, Singh N, Dwarkanath A, Dwivedi UN, Kakkar P. Berberine induced activation of the SIRT1/LKB1/AMPK signaling axis attenuates the development of hepatic steatosis in high-fat diet-induced NAFLD rats. *Food & Function*. 2021;12(2):892-909.<https://doi.org/10.1039/D0FO02501A>
13. Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, Tsujimoto T, Shoda J. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1205-15. <https://doi.org/10.1002/hep.27544>
14. Cintra DE, Ropelle ER, Vitto MF, Luciano TF, Souza DR, Engelmann J, Marques SO, Lira FS, de Pinho RA, Pauli JR, De Souza CT. RETRACTED: Reversion of hepatic steatosis by exercise training in obese mice: the role of sterol regulatory element-binding protein-1c. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.002>
15. Yang J, Sáinz N, Félix-Soriano E, Gil-Iturbe E, Castilla-Madriral R, Fernández-Galilea M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Effects of long-term DHA supplementation and physical exercise on non-alcoholic fatty liver development in obese aged female mice. *Nutrients*. 2021 Feb 3;13(2):501.<https://doi.org/10.3390/nu13020501>
16. Ebrahimi M, Fathi R, Ansari-Pirsaraei Z, Talebigerkani E. Relative expression of key lipid metabolism genes following high-fat diet and aerobic exercise in rat liver. *Sport physiology*. 2017;34(9):201-16. <https://doi.org/10.22089/spj.2017.2767.1374>. [in persian].
17. Hedayati katouli A, Azarbayjani M, Banaeifar A, Arshadi S. The Effect of Aerobic Training and Adenosine on the Expression of SREBP-1C and A1 Receptor in Hepatic Fat-fed Rats. *Iranian J Nutr Sci Food Technol* 2019; 14 (1) :1-9 <http://nsft.sbm.ac.ir/article-1-2703-fa.html>. [in persian].
18. Jeong S. Regulation of PPAR and SREBP-1C Through Exercise in White Adipose Tissue of Female C57BL/6J Mice. *대한의생명과학회지*. 2012 Sep;18(3):227-36.
19. Haun CT, Mobley CB, Vann CG, Romero MA, Roberson PA, Mumford PW, Kephart WC, Healy JC, Patel RK, Osburn SC, Beck DT. Soy protein supplementation is not androgenic or estrogenic in college-aged men when combined with resistance exercise training. *Scientific reports*. 2018 Jul 24;8(1):11151. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29591-4>

20. [Asano M, Iwagaki Y, Sugawara S, Kushida M, Okouchi R, Yamamoto K, Tsuduki T. Effects of Japanese diet in combination with exercise on visceral fat accumulation. Nutrition. 2019 Jan 1;57:173-82.https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.023](#)
21. [Dobrzyn P, Pyrkowska A, Jazurek M, Szymanski K, Langfort J, Dobrzyn A. Endurance training-induced accumulation of muscle triglycerides is coupled to upregulation of stearoyl-CoA desaturase 1. Journal of Applied Physiology. 2010;109\(6\):1653-61 https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00598.2010](#)
22. [Ziaaldini MM, Koltai E, Csende Z, Goto S, Boldogh I, Taylor AW, Radak Z. Exercise training increases anabolic and attenuates catabolic and apoptotic processes in aged skeletal muscle of male rats. Experimental gerontology. 2015 Jul 1;67:9-14.https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.04.008](#)
23. [Symonds M, Bloor I, Galvez F, Domfeh E, Maicas B, Poston L, et al. Effect of a dietary and exercise intervention during pregnancy and lactation on white adipose tissue gene profiles and adiposity with maternal obesity. The FASEB Journal. 2016;30:1214.3-3. https://doi.org/10.1096/fasebj.30.1_supplement.1214.3](#)
24. [Sui SX, Williams LJ, Holloway-Kew KL, Hyde NK, Pasco JA. Skeletal muscle health and cognitive function: A narrative review. International journal of molecular sciences. 2020;22\(1\):255. https://doi.org/10.3390/ijms22010255](#)
25. [Hildreth K, Kodani SD, Hammock BD, Zhao L. Cytochrome P450-derived linoleic acid metabolites EpOMEs and DiHOMEs: a review of recent studies. The Journal of nutritional biochemistry. 2020;86:108484. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108484](#)
26. [Lynes MD, Leiria LO, Lundh M, Bartelt A, Shamsi F, Huang TL, et al. The cold-induced lipokine 12, 13-diHOME promotes fatty acid transport into brown adipose tissue. Nature medicine. 2017;23\(5\):631-7. https://doi.org/10.1038/nm.4297](#)
27. [Badi I, Antoniadou C. Brown Adipose Tissue and the Take \(12, 13-di\) HOME Message to the Heart. Am Heart Assoc; 2021. p. 160-2. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051981](#)
28. [Pinckard KM, Shettigar VK, Wright KR, Abay E, Baer LA, Vidal P, et al. A novel endocrine role for the BAT-released lipokine 12, 13-diHOME to mediate cardiac function. Circulation. 2021;143\(2\):145-59. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049813](#)
29. [Foryst-Ludwig A, Kreissl MC, Benz V, Brix S, Smeir E, Ban Z, Januszewicz E, Salatzki J, Grune J, Schwanstecher AK, Blumrich A. Adipose tissue lipolysis promotes exercise-induced cardiac hypertrophy involving the lipokine C16: 1n7-palmitoleate. Journal of Biological Chemistry. 2015 Sep 25;290\(39\):23603-15 https://doi.org/10.1074/jbc.M115.645341](#)
30. [Stanford KI, Lynes MD, Takahashi H, Baer LA, Arts PJ, May FJ, et al. 12, 13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. Cell metabolism. 2018;27\(5\):1111-20. e3. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.020](#)
31. [Morville T, Sahl RE, Moritz T, Helge JW, Clemmensen C. Plasma metabolome profiling of resistance exercise and endurance exercise in humans. Cell reports. 2020;33\(13\):108554. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108554](#)
32. [Grapov D, Fiehn O, Campbell C, Chandler CJ, Burnett DJ, Souza EC, Casazza GA, Keim NL, Hunter GR, Fernandez JR, Garvey WT. Impact of a weight loss and fitness intervention on exercise-associated plasma oxylipin patterns in obese, insulin-resistant, sedentary women. Physiological reports. 2020 Sep;8\(17\):e14547.https://doi.org/10.14814/phy2.14547](#)
33. [Steki A, Valipour V, Ghahramanlo E, Kargarfard M. The effect of endurance training in air pollution on the expression of brain cortex PGC-1 \$\alpha\$ and Atf2 genes in Wistar male rats. KAUMS Journal \(FEYZ\). 2019;23\(6\):615-26 http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-3955-fa.html. \[in persian\].](#)
34. [Karbasi S, Zaemi M, Mohri M, Rashidlamir A, Moosavi Z. Effects of testosterone enanthate and resistance training on myocardium in Wistar rats; clinical and anatomical pathology. Andrologia. 2018 Apr;50\(3\):e12908.. https://doi.org/10.1111/and.12908](#)
35. [Norouzi Moin, Sadegh Yabas *, Pakdehimihtseh Aksir, Turabi Ghasem. 1400. The effect of eight weeks of intense intermittent exercise and caffeine consumption on the expression of glycogen synthase and the amount of liver glycogen in large diabetic rats. Medical Scholar 156. 41-55\[in persian\].](#)

36. Ikeda S, Miyazaki H, Nakatani T, Kai Y, Kamei Y, Miura S, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O. Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002 Aug 16;296(2):395-400. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00883-5](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00883-5)
37. Chenfei Z, Haizhen Y, Jie X, Na Z, Bo X. Effects of aerobic exercise on hippocampal SUMOylation in APP/PS1 transgenic mice. *Neuroscience Letters*. 2022 Jan 10;767:136303. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136303>
38. Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiological Reviews*. 2023 Jul 1;103(3):2057-170 <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>
39. Ghiasi S, Bashiri J, Pourrazi H, Jadidi RP. The Effect of High-Intensity Interval Training and Coenzyme Q10 on the Expression of Hepatic IRS-2 and SREBP1 Proteins in Obese Male Rats. *Gene, Cell and Tissue*. 2021;8(4). <https://doi.org/10.52547/joeppa.15.2.29> .[in persian].
40. Bae JY. Resistance exercise regulates hepatic lipolytic factors as effective as aerobic exercise in obese mice. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Nov;17(22):8307. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228307>
41. Ebrahimi M, Fathi R, Ansari Pirsarii Z, Talebi-Garakani E. Relative gene expression of key genes involved in lipid metabolism, following high fat diet and moderate and high intensity aerobic training in rat's liver. *Sport Physiology*. 2017;9(34):201-16. <https://doi.org/10.22089/spj.2017.2767.1374>
42. Azarbayjani M, Banaeifar A, Arshadi S. The Effect of Aerobic Training and Adenosine on the Expression of SREBP-1C and A1 Receptor in Hepatic Fat-fed Rats. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2019;14(1):1-9. . <http://nsft.sbmu.ac.ir/article-1-2703-fa.html>.[in persian].
43. Shahouzehi B, Masoumi-Ardakani Y, Nazari-Robati M, Aminizadeh S. The Effect of High-intensity Interval Training and L-carnitine on the Expression of Genes Involved in Lipid and Glucose Metabolism in the Liver of Wistar Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2022;66. <https://doi.org/10.22089/spj.2019.6447.1818> .[in persian].
44. Zarei F, Sherafati Moghadam M, Shabani M, Jokar M. the effects of 4 weeks high intensity interval training on mammalian rapamycin target protein (mTOR) and sterol transcription factor regulatory protein-1 (srebp1) proteins content in diabetics obese rats adipose tissue. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2020;19(1):26-35. <http://ijdd.tums.ac.ir/article-1-5905-fa.html> . .[in persian].
45. Teixeira GR, Mendes LO, Veras ASC, Thorpe HHA, Fávoro WJ, de Almeida Chuffa LG, et al. Physical resistance training-induced changes in lipids metabolism pathways and apoptosis in prostate. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-1195-0>
46. Nadeau KJ, Ehlers LB, Aguirre LE, Moore RL, Jew KN, Ortmeier HK, Hansen BC, Reusch JE, Draznin B. Exercise training and calorie restriction increase SREBP-1 expression and intramuscular triglyceride in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jul;291(1):E90-8. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00543.2005>
47. Jokar M, Zarei F, Sharafati M*, Alizadeh P. H. . The effect of 8 weeks of endurance training on the content of mTOR and SREBP1 proteins in the subcutaneous fat tissue of obese male Sprague-dawley rats with type 2 diabetes. *Shahid Sadougi University of Medical Sciences Yazd*. 2019 . 2755-2765. <http://ijdd.tums.ac.ir/article-1-5996-fa.html> .[in persian].
48. Yu Z, Feng Z, Fu L, Wang J, Li C, Zhu H, Xie T, Zhou J, Zhou L, Zhou X. Qingluotongbi formula regulates the LXR α -ERS-SREBP-1c pathway in hepatocytes to alleviate the liver injury caused by *Tripterygium wilfordii* Hook. f. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022 Apr 6;287:114952. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114952>
49. Szántó M, Gupte R, Kraus WL, Pacher P, Bai P. PARPs in lipid metabolism and related diseases. *Progress in Lipid Research*. 2021 Nov 1;84:101117. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101117>
50. Vertegaal AC. Signalling mechanisms and cellular functions of SUMO. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2022 Nov;23(11):715-31 <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00500-y>

51. Gehlert S, Klinz FJ, Willkomm L, Schiffer T, Suhr F, Bloch W. Intense resistance exercise promotes the acute and transient nuclear translocation of small ubiquitin-related modifier (SUMO)-1 in human myofibres. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016 Apr 29;17(5):646. <https://doi.org/10.3390/ijms17050646>
52. Udomsinprasert W, Honsawek S, Poovorawan Y. Adiponectin as a novel biomarker for liver fibrosis. *World journal of hepatology*. 2018 Oct 10;10(10):708. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i10.708>
53. Liu Y, Li Y, Liang J, Sun Z, Wu Q, Liu Y, Sun C. Leptin: an entry point for the treatment of peripheral tissue fibrosis and related diseases. *International Immunopharmacology*. 2022 May 1;106:108608. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108608>
54. London E, Stratakis CA. The regulation of PKA signaling in obesity and in the maintenance of metabolic health. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022 Jan 17:108113. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108113>
55. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO RA, De-Castro CB, Curi R, Pithon-Curi TC. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2007 Aug 1;21(3):751-6. <https://doi.org/10.1519/R-20155.1>

