

## اثر نوع فعالیت ورزشی پس از رژیم غذایی پرچرب (HFD) بر بیان ژن گیرنده ایکس رتینوئید آلفا ( $RXR\alpha$ ) در هیاتوسایت‌های موش های نر ویستار

محسن جعفری Ph.D.\*

- گروه علوم ورزشی، واحد شیروان، دانشگاه آزاد اسلامی، شیروان، ایران

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: sport87mohsen@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۳/۲۵

### چکیده

**هدف:** هدف از انجام این تحقیق بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید (HIT) و تمرین مداوم کم شدت (LIT) بر بیان ژن  $RXR\alpha$  در رت‌های نر ویستار پس از رژیم پرچرب بود.

**مواد و روش‌ها:** آزمودنی‌ها پس از ۱۳ هفته دریافت رژیم پرچرب به گروه‌های کنترل، تمرین HIT و تمرین LIT تقسیم شدند. سپس گروه‌های مورد بررسی تمرینات ورزشی را به مدت ۱۲ هفته انجام دادند. در پایان تمرینات میزان بیان ژن  $RXR\alpha$  مورد بررسی قرار گرفت. **نتایج:** نتایج نشان داد که میزان بیان ژن  $RXR\alpha$  در گروه تمرین HIT بیش از LIT و در گروه تمرین LIT بیش از کنترل بوده است و همه تفاوت‌ها معنی‌دار بودند ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** به‌طور کلی پس از ۱۳ هفته رژیم پرچرب، ۱۲ هفته تمرین‌های HIT و LIT می‌تواند در افزایش بیان ژن  $RXR\alpha$  موثر باشد و به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی موثر برای مقابله با اثرات آتروژنیک چاقی و اضافه وزن در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** تمرین اینتروال شدید، تمرین استقامتی، گیرنده ایکس رتینوئید، رژیم پرچرب

## مقدمه

بیماری سرخرگ کرونری یا آتروسکلروز یکی از دلایل اصلی ناتوانی و مرگ و میر انسان‌ها در سراسر جهان است که شیوع آن به دلیل تغییرات سریع در سبک زندگی مردم روز به روز در حال افزایش است (۱). اختلال چربی یا چربی پریشی یکی از فاکتورهای اصلی موثر در ابتلا به آتروسکلروز محسوب می‌شود و انتقال معکوس کلسترول (TCR) فرایندی است که طی آن با اثرات مخرب چربی پریشی بر روی عروق مقابله می‌شود (۲). پروتئین‌های متعددی در TCR درگیر هستند که یکی از آن‌ها گیرنده ایکس رتینوئید (RXR) است. گیرنده‌های RXR از عوامل رونویسی فعال شونده با لیگاند هستند که به ابرخانواده گیرنده‌های هسته‌ای تعلق دارند (۳). گیرنده‌های هسته‌ای مانند RXR عمدتاً به هم سرکوب‌گرها متصل می‌شوند که فعالیت‌های رونویسی آن‌ها را در غیاب آگونیست‌هایشان سرکوب می‌کنند. در حضور آگونیست‌ها، این تعادل از کمپلکس گیرنده-هم‌سرکوبگر به کمپلکس گیرنده-هم‌فعال‌ساز تغییر پیدا کرده و فعالیت‌های رونویسی تحریک می‌شوند. گیرنده‌های RXR دارای ۳ زیرمجموعه آلفا ( $\alpha$ RXR)، بتا ( $\beta$ RXR) و گاما ( $\gamma$ RXR) هستند که در بافت‌های مختلفی توزیع می‌شوند؛  $\alpha$ RXR عمدتاً در کبد، ریه، عضله، کلیه، روده و پوست بیان می‌شود،  $\beta$ RXR در همه بافت‌ها وجود دارد و  $\gamma$ RXR در مغز و عضلات اسکلتی و قلبی یافت می‌شود (۴).

RXR قابلیت عملکرد به‌عنوان هومودیمر یا هترودیمر با دیگر گیرنده‌های هسته‌ای مانند گیرنده ایکس کبدی (LXR) را داراست. فعال شدن کمپلکس LXR/RXR موجب بیان چندین ژن مربوط به RCT مانند ناقلان کاست متصل به آدنوزین‌تری‌فسفات (ABC) می‌شود که نقش مهمی در رسوب زدایی عروق از کلسترول، تشکیل لیپوپروتئین پرچگال (HDL) و دفع صفراوی کلسترول در کبد دارند (۵). تحقیقات معدودی درباره تاثیر فعالیت‌های بدنی بر بیان ژن‌های مربوط به RCT

به‌خصوص RXR انجام شده است. در تحقیق راسل و همکاران (۲۰۰۵) دو ساعت تمرین استقامتی تأثیری در بیان ژن RXR ایجاد نکرد (۶)، درحالی‌که در تحقیق فیلیپس و همکاران (۷) فعالیت بدنی موجب افزایش فعالیت RXR شد. هدف از انجام این تحقیق بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید (HIT) و نیز تمرین مداوم کم شدت (LIT) بر بیان ژن RXR $\alpha$  در رت‌های نر ویستار پس از رژیم پرچرب بود.

## مواد و روش‌ها

کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی این مطالعه را با کد IR.SSRI.REC.1395.115 مورد تایید قرار داده است. آزمودنی‌ها در یک محیط کنترل شده قرار داشتند، بنابراین این مطالعه از نوع تحقیقات تجربی است. این تحقیق در دو مرحله چاق کردن (۱۳ هفته) و تمرین (۱۲ هفته) انجام شد. در ابتدا همه رت‌ها تا رسیدن به میانگین وزن اولیه ۱۲۸.۳۲ گرم و سن ۵ تا ۶، هفته رژیم غذایی معمولی و بعد از آن رژیم پرچرب (۴۰ درصد چربی، ۱۳ درصد پروتئین و ۴۷ درصد کربوهیدرات) را دریافت نمودند. گروه‌های این پژوهش در مرحله تمرین شامل گروه کنترل (n=5)، گروه تمرین HIT (n=5) و گروه تمرین LIT (n=5) بود. در این تحقیق استانداردهای لازم در بهداشت مرکز نگهداری و اخلاق کار با حیوانات بر اساس رفرنس شماره ۸ رعایت شد (۸).

قد و وزن آزمودنی‌ها قبل از شروع تحقیق، پایان مرحله‌ی چاق کردن و پایان مرحله تمرین اندازه‌گیری شد. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در قالب گروه‌های ۸ سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به طول ۳۰ و عرض و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی را در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی (دمای محیطی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوای  $50 \pm 5$  درصد با تهویه مناسب) نگهداری شدند. غذای آزمودنی‌ها، از شرکت خوراک دام به پرور کرج تهیه شد. آب مورد نیاز حیوان به‌صورت آزاد در

گونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به جز لمس کردن و مالیدن دم برای تحریک استفاده نشد (۸).

پروتکل تمرین HIT در هفته‌ی اول به صورت ۷ تلاش ۱ دقیقه‌ای با سرعت ۳۱ متر بر دقیقه و استراحت فعال (در بین هر تمرین شدید) انجام شد که به تدریج در هفته دوازدهم به ۱۰ تلاش ۱ دقیقه‌ای با سرعت ۵۵ متر بر دقیقه و استراحت فعال رسید. شدت به طور متوسط هفته‌ای ۲ متر بر دقیقه اضافه گردید. پس از ۳۱ هفته استفاده از جیره‌ی غذایی پرچرب، دستورالعمل تمرینی شروع شد. تمرین ۵ روز در هفته و ۲ روز استراحت در بین این ۵ جلسه و برای ۲۱ هفته انجام شد (۸).

پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌گیری خون از موش‌ها در حالت ناشتایی و از ورید اجوف گرفته شد. موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلوزین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. نمونه‌های خون در لوله‌های فالتون جمع‌آوری و داخل یخچال نگهداری شد. نمونه‌های خون با سرعت ۰۰۰۳ دور در دقیقه و به مدت ۵۱ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم یا پلاسما آن جداسازی و جهت مراحل بعدی تحقیق (اندازه‌گیری متغیرهای مورد نظر) به فریزر با دمای منفی ۰۷ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. برای هموژن کردن بافت کبدی مراحل زیر انجام شد: (۱) بافت مورد نظر از فریزر خارج و با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱۰۰ گرم وزن‌کشی شد. (۲) بافت داخل لوله آزمایش فالتون ۵۱ قرار داده شد و به نسبت هر ۰/۵ گرم بافت مقدار ۰۰۲ میکرولیتر از محلول لیز کننده تک فازی روی آن ریخته شد. (۳) برای حفظ پروتئین‌های بافت، آپروتینین به آن اضافه گردید. (۴) با استفاده از هموژنایزر به مدت پنج دقیقه با سرعت ۰۰۰۸ دور در دقیقه بافت هموژن شد. (۵) محلول به دست آمده به مدت ۵۱ دقیقه با سرعت ۰۰۰۳ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. (۶) محلول رویی توسط سمپلر به داخل میکروتیوب منتقل و رسوب باقیمانده دور ریخته شد. برای

بطری ۰۰۵ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. ابزار گردآوری اطلاعات شامل مواد لازم برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های متغیرهای وابسته، تردمیل ۸ لاینه، دستگاه سانتریفیوژ، دماسنج جیوه‌ای (ساخت ایران)، رطوبت سنج ساخت آلمان، ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۱۰ گرم (ساخت کمپانی sairatraS آلمان)، لوله‌های فالتون و سایر دستگاه‌ها و وسایل ویژه آنالیز نمونه‌ها بودند (۸، ۹).

حداکثر سرعت و توان هوازی رت‌های گروه تمرینی قبل از شروع برنامه ورزشی اصلی اندازه‌گیری شد. ابتدا رت‌ها به مدت یک هفته برای آشنایی با نوارگردان و برنامه‌ریزی دقیق‌تر تمرین کردند. در جلسه تعیین سرعت و توان هوازی، ابتدا گرک کردن به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه و با شدت ۴۰ درصد تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2max}$ ) انجام شد، پس از آن سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک‌بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات به واماندگی رسیدند. ملاک برای رسیدن به  $VO_{2max}$  رسیدن به واماندگی (دستیابی به حداکثر سرعت) بود. پس از به دست آوردن میانگین حداکثر سرعت در تمامی رت‌های گروه‌های تمرین، ۶۵ درصد حداکثر سرعت ارزیابی شده به عنوان شدت مورد نظر در گروه تمرین LIT (استقامتی) در هفته‌ی اول در نظر گرفته شد. در هر جلسه گرم کردن شامل ۳ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۱۰ متر در دقیقه و به دنبال آن ۲ دقیقه دویدن با شدت ۱۵ متر در دقیقه بود؛ همچنین برای سرد کردن پس از اجرای تمرین اصلی در هر گروه، رت‌ها به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه و سپس مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه روی نوار گردان می‌دویدند. پروتکل تمرین LIT نیز با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و مدت ۱۵ دقیقه در هفته‌ی اول شروع شد و به تدریج به سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و مدت ۳۱ دقیقه در هفته‌ی ۱۲ رسید. از هیچ

بررسی بیان ژن RXR $\alpha$  از تکنیک واکنش زنجیره پلیمرز (RCPtr) استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس اسید ریبونوکلئیک (RNA) کل از بافت‌ها استخراج و به اسیددزوکسی ریبونوکلئیک مکمل (cDNA) تبدیل گردید. در ادامه cDNA به روش RCP تکثیر شده و بیان ژن‌های هدف مورد بررسی قرار گرفت (۸).

بررسی بیان ژن RXR $\alpha$  از تکنیک واکنش زنجیره پلیمرز (RCPtr) استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس اسید ریبونوکلئیک (RNA) کل از بافت‌ها استخراج و به اسیددزوکسی ریبونوکلئیک مکمل (cDNA) تبدیل گردید. در ادامه cDNA به روش RCP تکثیر شده و بیان ژن‌های هدف مورد بررسی قرار گرفت (۸).

جدول ۱: مشخصات پرایمرها

Product Length = 179		متغیر
پرایمر معکوس (Reverse Primer)	پرایمر مستقیم (Forward Primer)	توالی
TATCCTCACTGCTGCTCAC	GCACTCGCCTATCACCAC	قالب (Template)
334.....316	156.....G...173	غلظت (پیکومولار)
۱۰۰	۱۰۰	

مواد مورد استفاده برای rtPCR، Master Mix به میزان ۵ $\mu$ l و DEPC water به میزان ۳ $\mu$ l.

تقسیم شد: قسمت بالایی لوله که شفاف و حاوی RNA بود، قسمت وسطی لوله که سفید رنگ و محتوی بافت لیز شده بود و قسمت پایینی لوله که صورتی و حاوی کیزول بود. مایع شفاف قسمت بالایی لوله به آرامی برداشته و در یک میکروتیوب دی اتیل پروکربنات (DEPC) شده قرار داده شد. سپس ۱ میلی‌لیتر ایزوپروپانول را بر روی RNA شفاف ریخته شد و به مدت ۱ دقیقه با دست به هم زده شد. سپس نمونه‌ها در سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه (۱۲۰۰ دور در دقیقه) قرار داده شدند. پس از خارج کردن از سانتریفیوژ مایع رویی تخلیه و روی آن ۱ میلی‌لیتر الکل ۷۰ درصد اضافه شد. پس از Vortex کردن، مخلوط در سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه (۷۵۰۰ دور در دقیقه) قرار گرفت. سپس مایع رویی با سمپلر تخلیه گردید و پلاک در داخل میکروتیوب خشک شد. به منظور حل کردن RNA به میزان ۲۰ $\mu$ l آب مقطر ۶۰ $\mu$ l درجه سانتی‌گراد بر روی پلاک داخل میکروتیوب ریخته شد. پس از آن کمی با سرمپلر پیپتاژ و به مدت ۵ دقیقه بر روی صفحه ۶۰ $\mu$ l درجه سانتی‌گراد داده شد. RNA استخراج

برنامه واکنش بدین صورت بود که ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲۰ ثانیه، ۵۸ تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. میزان دما از طریق گرادیان دما و mT پرایمر تنظیم شد. نمودار gntileM جهت بررسی صحت واکنش‌های RCP انجام شده و به صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش مورد ارزیابی قرار گرفت. استخراج RNA از بافت‌ها در همه گروه‌های مورد بررسی، طبق پروتکل شرکت سازنده (کیاژن آلمان) انجام گرفت. ابتدا به تخمک‌ها ۲۰۰ $\mu$ l تا ۳۰۰ $\mu$ l کیزول اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. پس از ۲۴ ساعت پلاک موجود در کرایوتیوب را در حالت نیمه انجماد توسط سرمپلر خرد کرده، سپس کمی پیپتاژ گردید. سپس به نمونه حدود ۱۰۰ $\mu$ l کلروفورم اضافه شد تا سلول‌ها لیز شود. پس از ۱ دقیقه محلول به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ (۱۲۰۰ دور در دقیقه) گردید. پس از سانتریفیوژ محلول به سه فاز

شده تا زمان استفاده در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

در تحقیق حاضر از آمار توصیفی برای طبقه‌بندی و تنظیم داده‌ها و تعیین شاخص مرکزی (میانگین) و شاخص پراکندگی (انحراف معیار) استفاده شد. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. پس از اینکه مشخص شد توزیع داده‌ها طبیعی نیست ( $p < 0/05$ )، از آزمون کروسکالوالیس برای مقایسه سه گروه و از آزمون یومنویتنی برای مقایسه جفتی گروه‌ها (سه مرحله آزمون یومنویتنی) استفاده شد. از نرم افزار

IBM SPSS 23 برای تجزیه و تحلیل‌های آماری استفاده شد.

**نتایج**

طبق نتایج آزمون شاپیروویلیک توزیع داده‌ها طبیعی نبود ( $p \leq 0/05$ )، بنابراین آزمون‌های ناپارامتریک کروسکالوالیس و یومنویتنی برای آنالیز داده‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج آزمون کروسکالوالیس نشان داد که بین مقادیر میانگین بیان ژن  $RXR\alpha$  در گروه‌های تحقیق تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p = 0/002$ ) (جدول ۲).

جدول ۲: تفاوت‌های بین گروهی بیان ژن  $RXR\alpha$  بر اساس آزمون کروسکالوالیس (KW)

نتایج KW	M ± SD	گروه
مجذور خی = ۱۲/۵	$(9 \times 10) \pm (3 \times 10)$	کنترل
درجات آزادی = ۲	$(3 \times 10) \pm (9 \times 10)$	تمرین HIT
مقدار P = ۰/۰۰۲	$(1 \times 10) \pm (2 \times 10)$	تمرین LIT

براساس نتایج آزمون KW، بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری در بیان ژن  $RXR\alpha$  وجود داشت ( $P \leq 0/05$ ) و نیاز به تست تعقیبی (آزمون یومنویتنی) برای تعیین تفاوت‌های دقیق بین گروهی بود.

به‌طوری‌که بیشترین میزان بیان ژن  $RXR\alpha$  در گروه تمرین HIT و کمترین میزان آن در گروه کنترل بود (جدول ۳).

نتایج آزمون یومنویتنی نشان داد که مقادیر میانگین  $RXR\alpha$  بین گروه‌های کنترل با تمرین HIT، کنترل با تمرین LIT و تمرین HIT نسبت به گروه‌های تمرین LIT به‌طور معنی‌داری متفاوت هستند ( $p \leq 0/05$ ).

جدول ۳: تفاوت‌های بین گروهی بر اساس آزمون یومنویتنی

متغیر	برون داد آزمون یومنویتنی	مقایسه گروه‌های ۱ و ۲	مقایسه گروه‌های ۱ و ۳	مقایسه گروه‌های ۲ و ۳
$RXR\alpha$ (normalized data)	مقدار U	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
	مقدار Z	-۲/۶	-۲/۶	-۲/۶
	P-value	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸

گروه ۱: گروه کنترل، گروه ۲: گروه تمرین HIT، گروه ۳: گروه تمرین LIT  
براساس نتایج این جدول، میزان بیان ژن  $RXR\alpha$  در گروه ۲ بیشتر از گروه ۳ و در گروه ۳ بیشتر از گروه ۱ بود ( $P \leq 0/05$ ).

**بحث**

تحقیقات بسیار محدودی درباره تاثیر فعالیت بدنی بر بیان ژن یا فعالیت  $RXR\alpha$  انجام شده است. نتایج این تحقیق نشان داد که میزان بیان ژن  $RXR\alpha$  در گروه تمرین HIT بیش از LIT و در گروه تمرین LIT بیش از کنترل بوده است و همه این تفاوت‌ها معنی‌دار بودند. در

تحقیق آبرگ و همکاران (۱۰) دو ماه تمرین دویدن تاثیر در فعالیت  $RXR$  ایجاد نکرد. نگوساک و همکاران (۱۱) پژوهشی درباره تاثیر فعالیت بدنی بر بیان ژن برخی گیرنده‌های هسته‌ای در رت‌های ماده انجام دادند. در این تحقیق رت‌ها به مدت ۸ هفته (هفته‌ای ۵ جلسه) تحت تمرینات تردمیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که سطوح

به‌طورکلی یافته‌های این تحقیق نشان داد که ۱۲ هفته تمرین HIT و نیز LIT پس از ۱۳ هفته رژیم پرچرب می‌تواند در افزایش بیان ژن  $RXR\alpha$  موثر باشد که یک راهبرد غیردارویی موثر برای مقابله با اثرات آتروژنیک چاقی و اضافه وزن است.

#### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات بنیادی علوم ورزشی و پزشکی مولکولی شهید میرغنی به‌خصوص جناب آقای دکتر جواد میرغنی به‌دلیل انجام عملیات آزمایشگاهی تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

#### منابع

1. Jafari M, Pouryamehr E, Fathi M. The Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training (HIIT) on E-Selection and P-Selection in Young Obese Females, *Int J Sport Stud Hlth*. 2018; 1(1): e64336.
2. Jafari M, Rashidlamir A, Dastani M, Fathi M, et al. The effect of cardiac rehabilitation on ApoA1 and ApoB in men with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass graft (CABG). *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch*. 2018; 28(2):117-123.
3. Glass CK, Rosenfeld CK. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev*. 2000; 14(2): 121-41.
4. Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, et al. International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(4): 760-72.
5. Demina EP, Miroshnikova VV, Schwarzman AL. Role of the ABC transporters A1 and G1, key reverse cholesterol transport proteins, in atherosclerosis. *Molecular Biology*. 2016; 50(2): 193-9.
6. Russell AP, Hesselink MK, Lo SK, Schrauwen P. Regulation of metabolic transcriptional co-activators and

اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول افزایش معنی‌داری پیدا کرد. همچنین در بیان ژن گیرنده ایکس فارتزوئید ( $RXR$ ،  $LXR$ ،  $FXR$ )، گیرنده ایکس پرگنان ( $PXR$ )، ناقلان کاست G5 و G8 متصل به آدنوزین‌تری‌فسفات ( $ABC5$  و  $ABC8$ ) و نیمین پیک  $C1L1$  ( $NPC1L1$ ) در سلول‌های روده کوچک کاهش معنی‌داری مشاهده شد. البته افزایش بیان ژن  $RXR\alpha$  در تحقیق ما در سلول‌های کبدی مشاهده شد.

پروتئینی به‌نام ۹- سیس رتینوئیک اسید ( $9cRA$ ) و دوکوساهگزانوئیک اسید ( $DHA$ ) به‌عنوان آگونیست های درونزاد  $RXR$  در نظر گرفته می‌شوند. از دیگر لیگاندهای  $RXR$  می‌توان دانترن، هونوکیول، اسید فیتانیک، اسید فیتینیک و اسید متوپرنیک را نام برد (۱۲). احتمالاً افزایش سطوح این لیگاندها می‌تواند علاوه بر فعال نمودن  $RXR$ ، موجب افزایش بیان ژن آن نیز بشود. نورآدرنالین مترشحه از سیستم عصبی سمپاتیک قبل و نیز هنگام ورزش، با اتصال به گیرنده غشایی آدرنرژیک بتا ۳ موجب فعال شدن آدنیلات سیکلاز می‌شود که تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی ( $cAMP$ ) را به‌عنوان یک محرک پروتئین کیناز A به دنبال دارد. پروتئین کیناز A با تحریک پروتئین متصل به عنصر پاسخ  $cAMP$  ( $CREB$ ) موجب فعال شدن هم فعال ساز آلفا ۱ گیرنده گامای فعال شونده با تکثیر کننده پراکسیزوم ( $PPAR\gamma$ ) یا همان  $PGC1\alpha$  می‌گردد که محرک فعالیت و نیز احتمالاً بیان ژن  $RXR$  است (۱۳). مکانیزم‌های مربوط به ویتامین D و عامل آلفای کشنده تومور ( $TNF\alpha$ ) نیز می‌توانند از عوامل فعال کننده  $RXR$  باشند. همچنین افزایش اسیدهای چرب خون ناشی از افزایش لیپولیز در نتیجه سازگاری به تمرینات ورزشی موجب افزایش ورود اسیدچرب به سلول می‌شود که یک فعال کننده و نیز احتمالاً محرک بیان ژن  $RXR$  است (۱۴، ۱۵).

#### نتیجه‌گیری

- transcription factors with acute exercise. *FASEB J.* 2005; 19(8): 986-8.
7. Phillips BE, Williams JP, Gustafsson T, Bouchard C, et al. Molecular Networks of Human Muscle Adaptation to Exercise and Age. *PloS Genet.* 2013; 9(3): e1003389.
8. Mirghani SJ, Peeri M, Yaghoobpour Yekani O, Zamani M, et al. Role of Synergistic Interaction of Adenosine and Vitamin D3 Alongside High-Intensity Interval Training and Isocaloric Moderate Intensity Training on Metabolic Parameters: Protocol for an Experimental Study. *JMIR Res Protoc.* 2019; 8(1):e10753.
9. Yaghoob pour Yekani O, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Effect of type of training on markers of hepatocyte apoptosis in rats fed with high fat diet. *Yafte.* 2018; 19(5): 106-116.
10. Aberg E, Perlmann T, Olson L, Brene S. Running increases neurogenesis without retinoic acid receptor activation in the adult mouse dentate gyrus. *Hippocampus.* 2008; 18(8):785-92.
11. Ngo Sock ET, Farahnak Z, Lavoie JM. Exercise training decreases gene expression of endo-and xeno-sensors in rat small intestine. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014; 39(10): 1098-103.
12. Yamada S, Kakuta H. Retinoid X receptor ligands: a patent review (2007–2013). *Expert Opin Ther Pat.* 2014; 24(4):443-52.
13. Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity. *Acta Pharm Sin B.* 2019; 9(2): 220–236
14. Khammissa RA, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, et al. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 9276380.
15. Zhang XK, Su Y, Chen L, Chen F, et al. Regulation of the nongenomic actions of retinoid X receptor- $\alpha$  by targeting the coregulator-binding sites. *Acta Pharm Sin.* 2015; 36(1):102.

## Effect of Exercise Type After High Fat Diet (HFD) on Gene Expression of Retinoid X Receptor Alpha (RXR $\alpha$ ) in Hepatocytes of Male Wistar Rats

Jafari M, Ph.D\*.

- Department of Sport Sciences, Shirvan Branch, Islamic Azad University, Shirvan, Iran

\* Email corresponding author: sport87mohsen@gmail.com

Received: 15 Jun. 2019

Accepted: 9 Feb.2020

---

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate the effects of 12 weeks high-intensity interval training (HIT) and low-intensity continuous training (LIT) on RXR $\alpha$  gene expression in male wistar rats after a high fat-diet.

**Material and Methods:** Subjects after 13 weeks high-fat diet were divided into three groups: control, HIT training and LIT training. Then experimental groups performed exercise training for 12 weeks. After training, RXR $\alpha$  gene expression was analyzed.

**Results:** the results indicated RXR $\alpha$  gene expression in the HIT group was higher than the LIT group and also in the LIT group was higher than the control group. All of the observed differences were significant ( $P \leq 0/05$ ).

**Conclusion:** in total, 12 weeks HIT and LIT after 13 weeks high-fat diet may be effective in increment of RXR $\alpha$  gene expression that is an effective non-pharmacological strategy for atherogenic effects of obesity and overweight.

**Keywords:** High-Intensity Interval Training, Endurance Training, Retinoid X Receptor, High-Fat Diet