ABSTRACT

The Effect of Endurance Training on Lipid Profile and Expression Level of Liver X Receptor α Gene in Male Wistar Rats

Fatemeh Kazeminasab, * Mohammad Marandi, Kamran Ghaedi, Fahimeh Esfarjani, Jamal Moshtaghian.

Liver X Receptors (LXRs) belong to the ligand activated transcription factors of nuclear hormonal super receptors family which regulate the expression of involved genes in cholesterol homeostasis and act as sterol (cholesterols) sensors which prevent the cellular cholesterol overload. Activation of LXRs leads to the modulation of respective genes expression. To examine the effect of endurance training on lipid profile expression level of LXRα gene, twelve male Wistar rats were divided into control (n=6) and training (n=6) groups. The training group received exercise on a motor-driven treadmill at 28 m/min (0% grade) for 60 minutes per day, 5 days a week, for 8 weeks. Twenty-four hours after the last exercise session (eighth week), the rats were anesthetized intraperitoneally with a mixture of ketamine and xylazine. Blood was taken from the right ventricle of each rat and immediately a part of the liver was excised to extract LXR RNA. Then, the frozen tissue was frozen at -80 °C for mRNA condensation. All variables were compared by independent T-test. The results showed a significant increase in LXR gene expression (70%) and HDL-c (P=0.001) and also a significant decrease in LDL-c, TG, and TC (P=0.001) in trained rats as compared with those in the control group. It could be concluded that, it a positive mechanism of regular endurance exercise causes an improvement in lipid profile (increase in HDL) modulation of there by causes prevention of the cardiovascular diseases, through an increase in the LXR gene expression which resulted in depletion of the cellular cholesterol.

Key words: Endurance Training; Liver X Receptor α; Gene Expression; Reverse Cholesterol Transport; HDL-c; Male Wistar Rats.

* **Mohammad Marandi, PhD**
Division of Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Physical Education, University of Isfahan, Isfahan, Iran
Email: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir
Submission Date: 22. July. 2012 • Acceptance Date: 3. Sep. 2012.

مقـاله پـژوهشی

اثر یک دوره تمرینات هـوازی بر نیمـرخ لیپیدی و بیـان ژن گیرنده کبدی ایکس آلفا در موش‌هـای صحرائی نر

فاطمه کاظمی‌نسب[1]، سید محمد مرندی[1]*، کامران قائدی[2]، فهیمه اسفرجانی[1]، سیدجمـال مشتاقیان[2].

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان. ۲- بخش سلولی مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان.

چکیده/ گیرنده‌های کبدی ایکس(LXRs)، ازجمله فاکتورهای رونویسـی فعال شـونده توسط لیگاندمتعلق به ابر خانواده گیرنده هورمونی هسته‌ای هستند، که در تنظیم‌بیان ژن‌های درگیر در هموستاز کلسترول نقش داشته وبه عنوان حس‌گرهای استروئیدی (کلسـترولی) از اضافه بار کلسـترول سلولی جلوگیری می‌کنند. فعال شـدن LXRها می‌تواند سبب تغییرات متعددی در پروفایل بیان ژنی سلول‌ها شود که می‌تواند منجر به اثرات ضد آترواسکلروزیس شود. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین اسـتقامتی بر بیان ژن گیرنده کبدی ایکس موش‌های نر نژاد ویسـتار اسـت. برای این منظور ۱۲عدد موش صحرائی نر از نژاد ویستار به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. موش‌های گروه تجربی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته، با سرعت متوسط۲۸ متر در دقیقه(شیب صفر درجه) و به مدت ۶۰ دقیقه، تحت تمرین روی نوار گردان قرار گرفتند.۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها در حالتی که یک شب کامل ناشتا بودند(۱۴ساعت ناشتایی) از طریق تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی کتامین و زایلازین بیهوش شدند. مقداری خون از بطن راست هر موش، توسط سرنگ گرفته شد، بافت کبد سریعاً جدا و جهت تخلیص RNA در فریزر۸۰- نگهداری شـد.برای تعیین میزان تفاوت میانگین دو گروه و اثر تمرین بدنی بر متغیرهای وابسـته، از آزمون T مستقل در سطح معنی داری ۱ درصد استفاده شد. نتایج افزایش معنادار بیان ژن LXR (۷۰ درصد) و (HDL)P=0.001 و همچنین کاهش معنادار (LDL, TG, TC)P=0.001 در موش‌های گروه تجربی نسبت به گروه کنترل را نشان داد. بدین ترتیب به نظر می‌رسد که یک مکانیزم مثبت تمرینات استقامتی منظم در بهبود نیمرخ لیپیدی (افزایش HDL) و پیش گیری از بیمـاری‌های قلبی عروقی، افزایش بیان ژن LXR باشد که باعث خروج کلسترول سلولی می‌شود.

واژگان کلیـدی: تمرین استقامتی، گیرنده کبدی ایکس آلفا، بیان ژن، انتقال معکوس کلسـترول، لیپوپروتئین با چگالی بالا، موش صحرائی نر

مقـدمـه

بیمـاری کرونـری قلـب[1] یکـی از عمده‌تریـن عوامـل مـرگ و میرداراکثرکشـورها به شـمـار می‌آیـد که بطور قوی بـا مقادیربالای کلسـترول تام[2] و لیپوپروتئین کم چـگال[3] و مقادیر پائین لیپوپروتئین پرچگال[4] پلاسمـا درارتباط می‌باشـد. مطالعات انسانی حاکی از ارتباط معکوس و معنی‌دار بین مقادیر HDL-c و خطربیمـاری قلبی ـ عروقی آترواسکلروزیس اسـت. این نقش HDL-cدرپیشگیری ازبیمـاری قلبی ـ عروقـی از طریق انتقال معکوس کلسـترول و سـاخت صفرا (RCT)

* **سید محمد مرندی، PhD**
گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهانپست الکترونیک: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir
تاریخ دریافت: ۹۱/۰۵/۰۱ • تاریخ پـذیرش: ۹۱/۰۶/۱۳

1. Coronary Artery Disease
2. Total Cholesterol
3. Low Density Lipoprotein
4. High Density Lipoprotein

انجام می‌شود(۱, ۲). از طرف دیگر کبد به واسطه‌ی گیرنده‌های هسته‌ای خود ارگان اصلی تنظیم کننده‌ی چربی خون است. یکی از این گیرنده‌ها که نقش کلیدی در متابولیسم چربی‌ها و کلسترول ایفا می‌کند، گیرنده‌های کبدی ایکس[۵] (LXRs) هستند(۳-۵). این گیرنده‌ها در سال ۱۹۹۴در cDNA کبد رات[۶] شناخته شد(۶). LXRها ازجمله فاکتورهای رونویسی فعال شونده توسط لیگاند[۷] متعلق به ابر خانواده گیرنده هورمونی هسته‌ای[۸] هستند، که در تنظیم‌بیان ژن‌های درگیر در هموستاز کلسترول نقش دارد و دارای دوایزوفرم LXRα و LXRβ است (۷-۱۰).

در سال‌های اخیر LXRها به عنوان حسگرهای استروئیدی[۹] (کلسترولی) داخل سلولی شناخته شده است که باعث سازوکارهای مختلف تطبیقی در پاسخ به مقدار بیش از حد کلسترول می‌شود. این مکانیسم‌ها شامل تحریک فرایند انتقال معکوس کلسترول[۱۰] (RCT)، جلوگیری از سنتز کلسترول، مهار باز جذب کلسترول روده‌ای، تحریک خروج کلسترول به صورت HDL از طریق ناقل‌های[۱۱] ABCA1 و ABCG1، انتقال آن به کبد، تبدیل شدن به اسیدهای صفراوی و دفع آن است(۸, ۱۱). ABCA1، کلسترول و فسفولیپیدها را از غشای پلاسما به آپولیپوپروتئین‌های فاقد چربی[۱۲] (apoA1) انتقال می‌دهد. این انتقال دهنده‌ها نقش مهمی در تشکیل ذرات HDL نابالغ کبدی ایفا می‌کنند. ازطرف دیگر، عمل ABCG1 انتقال کلسترول به HDLs است(۱۲). LXRها از دوطریق انتقال معکوس کلسترول را تحریک می‌کنند که عبارتند از: ۱) افزایش بیان ژن ABCA1 ۲) افزایش پذیرنده‌های کلسترول خارج سلولی در دسترس مانند آپولیپوپروتئین E (۱۳-۱۵). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که آگونیست‌های طبیعی و مصنوعی این گیرنده‌ها (T091317. GW3965) که باعث فعال شدن LXR می‌شود، می‌تواند باعث افزایش بیان ژن‌های ABCA1 و ABCG1 و همچنین افزایش خروج کلسترول از سلول‌ها شود. به همین دلیل می‌تواند نقش دارویی در درمان بیماری تصلب شرائین در موش‌های آترواسکلروزیس دارد(۱۶).

تلاش برای شناخت فعال کننده‌های غیر دارویی ژن LXR که یکی از آن‌ها می‌تواند فعالیت بدنی باشد، احتمالاً می‌تواند برای پیشگیری از آترواسکلروز بسیار سودمند و بی‌ضرر باشد. اگرچه در جریان سال‌های گذشته تحقیقات زیادی به بررسی تاثیر فعالیت‌های مختلف بدنی بر میزان HDL پرداخته‌اند و به خوبی پذیرفته شده است که تمرینات استقامتی منظم موجب افزایش HDL(۱۷, ۱۸) و کاهش LDL و TG می‌شود (۱۹). اما تعداد تحقیقاتی که مکانیزم‌های ژنتیکی افزایش HDL را بررسی کرده باشند بسیار محدود می‌باشد. با توجه به اهمیت ژن LXR و ازآنجایی که تا کنون مطالعات محدودی به بررسی اثر تمرین بدنی بر بیان این ژن پرداخته‌اند، این تحقیق طراحی شد تا نشان دهد که آیا تمرین استقامتی منظم می‌تواند به عنوان یک محرک، تغییراتی را در mRNA ژن LXRα موجب شود؟

روش تحقیق

تعداد ۱۲ عدد موش‌نر سفید نژاد ویستار با وزن تقریبی(۱۴±۲۱۴ گرم) تحت شرایط کنترل شده‌ی نور(۱۲ساعت روشنایی، ۱۲ساعت تاریکی)، دما(۱±۲۳ درجه سانتیگراد) ورطوبت(۳±۵۰ درصد) در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. موش‌ها آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند و در سرتاسر دوره‌ی تحقیق، توسط یک نفر جابجا می‌شدند. پس از دو هفته آشنایی با فضای آزمایشگاه و دستکاری توسط انسان، موش‌ها براساس وزن به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تجربی، تقسیم شدند. موش‌های گروه تجربی تحت تمرین روی نوار گردان قرار گرفتند و موش‌های گروه کنترل هیچ فعالیت بدنی نداشتند.

موش‌های گروه تجربی با شدت ۱۶متر در دقیقه و به مدت ۱۵دقیقه در روز تمرین بر روی نوارگردان مخصوص موش‌های صحرائی[۱۳] (ساخت ایران، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) را آغاز کردند و در مدت ۱هفته، به تدریج زمان فعالیت به ۶۰ دقیقه در روز و شدت فعالیت به ۲۰ متر در دقیقه افزایش یافت. این یک هفته تمرین برای این منظور طراحی شد تا موش‌ها در شروع پروتکل تمرینی، قادر باشند روزانه به مدت۶۰ دقیقه و با شدت ۲۰ متر در دقیقه روی تردمیل بدوند. از این مرحله به بعد، طبق یک پروتکل تمرینی فزاینده[۱۴]، موش‌های گروه تجربی، هرهفته ۵ روز متوالی، هر روز یک جلسه و هر جلسه ۶۰ دقیقه روی نوارگردان دویدند. به طوری‌که در هفته اول با شدت ۲۰ متر در دقیقه،

5. Liver X Receptors
6. Rat
7. Peroxisome proliferator-activatedreceptor (PPAR)
8. Ligand-activated transcription factors of the nuclear receptor superfamily
9. Sterol sensors
10. Reverse Cholesterol Transport
11. ATP-Binding Cassette (ABC)Transporter
12. Lipid-free apolipoprotein
13. Rat treadmill
14. Progressive.

هفته دوم با شـدت ۲۳ متر در دقیقه، هفته سوم با شدت ۲۵ متر در دقیقه، هفته چهارم با شـدت ۲۸ متر در دقیقه و شـیب صفر درجه تمرین کردند. بعد از ۴ هفته تمرین فزاینده، ۴ هفته‌ی دیگر، هفته‌ای پنج جلسه با شدت نهایی ۲۸ متر در دقیقه و مدت ۶۰ دقیقه به تمرین ادامه دادند. لازم به ذکر است این تمرین، یک تمرین استقامتی متوسط با شـدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی برآورد می‌شود(۲۰, ۲۱). ۲۴ساعت پس ازآخرین جلسه تمرینی، موش‌ها در حالتی که یک شب کامل ناشـتا بودند(۱۴ساعت ناشتایی) از طریق تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشـی کتامین و زایلازین بیهوش شدند، پس از تأیید بیهوشی توسـط عدم عقب کشـیدن پا، مقدار ۳ میلی لیترخون از بطن راست هرموش، توسـط سرنگ گرفته شد و بلافاصله درون لوله‌های آزمایش ریخته شد. نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه باسرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه (RPM) سـانتریفیوژ شدند و سپس سرم خون هر نمونه جدا شد و برای اندازه گیری در آینده، در فریزر ۸۰ - درجه سانتیگراد نگهداری شد.

بعداز خون‌گیری، برشی به طول ۵-۶ سانتی‌متر در ناحیه شکمی بدن موش ایجاد و بافت کبد سریعاً جدا شد وسپس بخشی از لوب راست کبد درقسـمت قدامی تحتانی جدا و به داخل میکروتیوب ۱/۵ میلی لیتری منتقل شـد و درنیتروژن مایع قرار گرفت. سـپس بافت منجمد شده جهت تلخیص RNA در فریزر ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. برای تعیین غلظت کلسترول تام (TC)، تری گلیسیرید (TG) و لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL-c) از روش مسـتقیم آنزیمی استفاده شد. مقدار لیپوپروتئیـن با چگالی کم (LDL-c) با توجه به مقادیر TG ،TCو HDL-c محاسبه شد.

استخراج RNA و بررسی بیان ژن توسط Real-time PCR

برای اسـتخراج RNA مقدار ۵۰ میلی گرم بافـت منجمد کبد با روش هموژنیـزه کـردن سرد پودر شـد و مورد اسـتفاده قـرار گرفت. به منظور جداسـازی RNA، از کیت RNA-Plus از شرکت CinnaGen، طبق دسـتورالعمل شرکت سازنده اسـتفاده گردید و سـپس محلول RNA اسـتخراج شده، با استفاده از کیت NaseDnase I از شرکتFermentas آلمـان، از هر گونه آلودگی بـه DNA و آنزیم‌های تخریب کننده RNA پاک سازی شد. از هریک از نمونه، ۲ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشـته cDNA به کار گرفته شـد.در این پژوهش، برای سنتز cDNA از کیت cDNAsynthesis از شرکت Fermentas استفاده شد. به این صورت که برای سـاخت cDNA از آغازگر(پرایمر[15]) اولیگو dT[16] که به دم پلی آدنین[17] mRNA متصل می‌شـود، استفاده شد. سطح نسبی mRNA ژن LXRα در کبـد با روش Real-time PCR اندازه گیری شـد. این روش به کمک پرایمر اختصاصی LXRα انجام شد. این پرایمر شامل:

Forward: 45 – CCTGATGTTTCTCCTGACTC- 64

Reverse: 191 – TGACTCCAACCCTATCCTTA- 172

بـوده که یک قطعه ۱۴۷جفت بـازی از ژن LXRα را تکثیر می‌کند و برای کنترل تکثیر این ژن از پرایمر اختصاصی actinβ استفاده شد. ژن بتا اکتین، ژن خانه‌گردان[18] نامیده می‌شـود که همیشه بیان می‌شود و می‌تواند شاهد خوبی برای بررسی بیان ژن باشد. پرایمر آن شامل:

Forward: 5 – GGAGAAGATTTGGCACCACAC- 3

Reverse: 5 – GGATGGCTACGTACATGGCTG- 3

بوده که یک قطعه ۱۶۴ جفت بازی از ژن بتا اکتین را تکثیر می کند. مراحل PCR شـامل: ۱) واسرشت اولیه[19] در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳ دقیقه، ۲) ۳۵ سـیکل که به ترتیب شـامل a) واسرشت در دمای ۹۴ درجه سـانتی گراد به مـدت ۳۰ ثانیه. b) اتصال[20] در دمای مناسـب‌برای هر پرایمر (۵۸ درجه سـانتیگراد) به مدت ۳۰ ثانیه. c) طویل‌سازی[21] در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه بود. ۳) طویل‌سـازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود. برای انجام Real-time PCR، باید بهترین غلظت cDNA برآورد شود، بـرای این منظور غلظت‌های مختلف cDNA بررسـی و نهایتاً غلظت مناسب (۲µl) برای Real-time PCR به کار گرفته شد. واکنش Real-time PCRبرای همه نمونه‌ها با اسـتفاده از کیـت TaKaRa (SYBR premix Ex Taq TM II) و دستگاه BioRad مدل Chromo ۴ ساخت کشور آلمان، سه بار تکرار شد. پس از پایان واکنش و تعیین خط آستانه[22]، سیکل آستانه (Ct) هر نمونه بدست آمدو سپس بررسی باندها با کمک نرم افزا Opti-conmonitor3 انجام شد و با استفاده از روش-ctΔΔ2 سطح بیان mRNA ژن LXRα نسبت به بیان actinβ محاسبه شد.

ژن(Ct(β actin _ژن) Ct =Ct(LXRΔ

(کنترل)CtΔ_(نمونه)Ct= ΔCtΔΔ

میزان بیان ژن 2-ΔΔCt =

15. Primer
16. OligodT
17. Poly A
18. Housekeeping gene
19. Denaturation
20. Annealing
21. Elongation
22. Threshold.

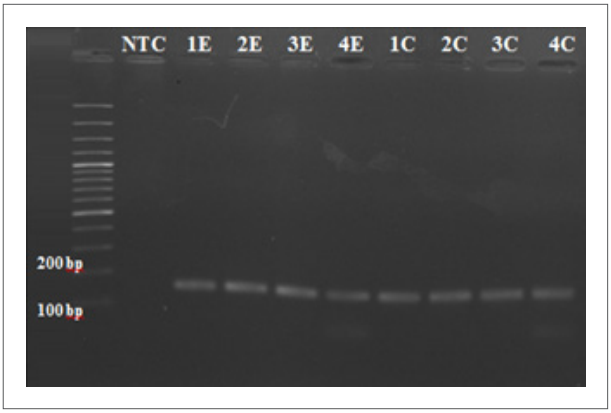
برای تعیین میزان تفاوت بین دو گروه کنترل و تجربی و اثر تمرین بدنی بر متغیرهای وابسته، از آزمون T مستقل در سطح معنی داری ۵ درصد استفاده شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ تجزیه و تحلیل شدند و برای رسم نمودار ازنرم افزار Excel نسخه ۲۰۱۲ استفاده شد.

نتایج

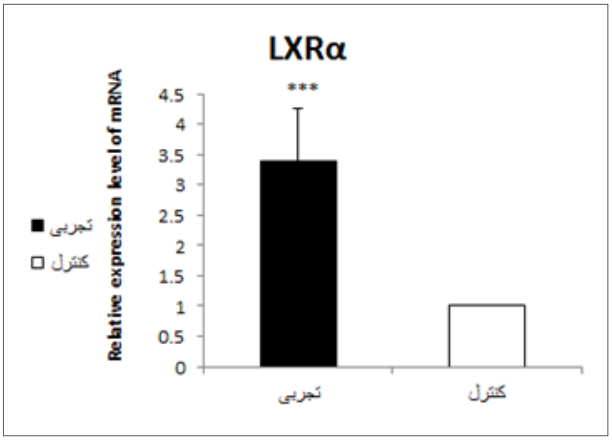
در شکل ۲ باندهای ژن LXRα در چند نمونه از گروه کنترل و تجربی مشاهده می‌شود و نشان می‌دهد که پرایمر طراحی شده برای ژن LXRα اختصاصی برای این ژن است.

با استفاده از تکنیک Real-time PCR بیان ژن LXRα و actinβ مورد بررسی قرار گرفت و سپس میزان بیان mRNA ژن LXRα نسبت به ژن بتا اکتین محاسبه شد. نتایج به روشنی نشان می‌دهد که بیان ژن LXRα پس از ۸ هفته تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار یافته است (نمودار۱).

یافته‌ها در خصوص نیمرخ لیپیدی در جدول ۱ ارائه شده است. همان طور که در جدول نیز مشخص است، مقدار HDL-c در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافته ($P<0.05$) و میزان افزایش آن ۳۳ درصد و مقدار TC، TG، LDL-c درگروه تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافته به طوری‌که میزان کاهش



شکل۱: ژل الکتروفورز ژن‌های LXRα در گروه تجربی و کنترل، M مارکر FermentasLadder100bp).1C تا 4C (۴ نمونه از گروه کنترل)، 1E تا 4E (۴ نمونه از گروه تجربی)، NTC (کنترل منفی).



نمودار ۱: درصد بیان mRNA ژن LXRα نسبت به ژن بتا اکتین در گروه‌های تجربی و کنترل. علامت *** تفاوت معنی‌دار گروه تجربی با گروه کنترل.

جدول۱: مقایسه سطوح لیپوپروتئین پرچگال (HDL)، لیپوپروتئین کم چگال (LDL)، تری گلیسیرید(TC)، کلسترول تام (TC) در دو گروه تجربی و کنترل اعداد به صورت Mean ± SD بیان شده است.

شاخص	گروه	گروه تجربی (تعداد = ۶)	گروه کنترل (تعداد = ۶)	سطح معناداری
HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		53/5 ± 4/63	35/66 ± 3/14	0/000
LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		5/16 ± 2/99	10/5 ± 1/64	0/005
TG (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		27/16 ± 4/62	53 ± 5/93	0/000
TG(میلی‌گرم بردسی‌لیتر)		42/66 ± 4/42	63/5 ± 6/71	0/000

LDL-c ۵۰ درصد، کاهش TG48 درصد و کاهش TC ۳۲ درصد است ($P<0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش در خصوص بیان ژن LXR، نشان‌دهنده افزایش بیان این ژن در اثر تمرین استقامتی بود. براساس گزارش بوچر و همکاران (۲۰۰۸) فعالیت بدنی با شدت کم (۱۰۰۰ گام پیاده روی) و ۳ جلسه در هفته سبب افزایش بیان ژن LXRα و PPARγ در لکوسیت‌های انسانی شده است (۲۲). در مطالعه دیگر، گزارش شد که تمرین استقامتی حاد و متناوبی به مدت ۱۲ هفته، باعث افزایش بیان ژن PPARγ (فاکتورهای رونویسی ژن‌های درگیر در متابولیسم چربی‌ها) در عضلات اسکلتی می‌شود (۲۳). پژوهش دیگری که توسط فاتون و همکاران انجام شد نتیجه گرفت که دو جلسه تمرینات ترکیبی در هفته (تمرین هوازی با شدت ۵۵ تا ۷۰ حداکثر اکسیژن مصرفی و تمرین مقاومتی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه) به مدت ۶ و ۱۲ ماه سبب افزایش بیان ژن PPARγ و PPARα می‌شود(۲۴).

بارانوسکی و همکاران نیز (۲۰۱۱) به بررسی اثر فعالیت LXR بر روی خستگی تمرینات ناشی از کمبود گلوکز پرداختند. این تحقیق بر روی ۴۰ عدد موش صحرایی نر انجام شد. موش‌ها به دو گروه بیست تایی تقسیم شدند و برای ۱ هفته آگونیست T0901317(LXR) را با غلظت ۱۰ میلی گرم در هر کیلوگرم در روز (mg.kg-1.day-110) دریافت کردند. یک روز بعد از اجرای کامل دریافت آگونیست، نیمی از رات‌های هر دو گروه روی تردمیل مخصوص جوندگان تا سرحد خستگی تمرین داده شدند. سپس تمام حیوانات بیهوش شدند و نمونه‌های عضلات نعلی و قسمت‌های سفید و قرمز و لایه چربی اپی دیدیمال و کبد جدا شدند. نتایج نشان داده که فعال شدن LXR، باعث افزایش مصرف اسیدهای چرب در طول تمرین می‌شود و از خستگی تمرینات ناشی از کمبود گلوکز جلوگیری می‌کند و همچنین T0901317، مصرف مواد سوختی در فعالیت عضلانی را تغییر می‌دهد و باعث ذخیره سازی گلیکوژن می‌شود و افزایش تنظیم بیان ژن‌ها، اکسیداسیون اسیدهای چرب را بهبود می‌بخشد و مانع اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها می‌شود اما در تمرینات زمان رسیدن به خستگی را بهبود نمی‌بخشد(۲۵).

در مطالعه دیگر، پتریدو و همکاران اثر دویدن داخل چرخ را بر فعالیت PPARγ و PPARα در عضلات دوقلو، کبد و بافت چربی موش‌های صحرایی به مدت ۸ هفته بررسی کردند. نتایج نشان داد که فعالیت اختیاری داخل چرخ سبب افزایش فعالیت PPARγ و PPARα در موش‌های تمرین کرده نشد. نتایج این تحقیق با پژوهش حاضر همخوانی ندارد (۲۶). علت احتمالی تفاوت نتایج این دو تحقیق، نوع تمرین انجام شده بر روی موش‌ها است. فعالیت داخل چرخ با دویدن روی نوارگردان متفاوت است، چرا که دویدن داخل چرخ، کاملاً ارادی است و از لحاظ ماهیت، نوع و شدت نیز، کاملاً با دویدن اجباری روی نوار گردان تفاوت دارد.

براساس گزارش خبازیان و همکاران (۲۰۰۸) بیان ژن ABCA1 موش‌های گروه تجربی پس از ۶ هفته تمرین بر روی نوار گردان، با سرعت ۲۶ متر در دقیقه(شیب صفر درجه) به مدت ۶۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد(۲۷). براساس نتایج تحقیق قنبری نیاکی و همکاران (۲۰۰۷) افزایش بیان ژن ABCA1 موش‌های گروه تجربی پس از ۶ هفته تمرین بر روی نوارگردان، به مدت ۹۰ دقیقه در روز، با سرعت ۲۵ متر در دقیقه مشاهده شد. نتایج حاکی از این بود که بیان ژن ABCA1 در موش‌های گروه تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرد(۲). نتایج این دو مطالعه نشان می‌دهد که تمرینات استقامتی منظم و با حداقل زمان ۶۰ دقیقه می تواندباعث افزایش بیان ژن ABCA1 کبدی در موش‌های تمرین کرده شود. بدین ترتیب یکی از مکانیزم‌های افزایش HDL توسط فعالیت بدنی می‌تواند افزایش بیان ژن LXR باشد که به نوبه ی خود فعالیت ژنABCA1 را کنترل و تنظیم می‌کند و در خروج کلسترول از سلول نقش اساسی ایفا می‌کند.

براساس نتایج این پژوهش، سطوح HDL-c با چندین مطالعه قبلی که کاهش در سطوح HDL را پس از فعالیت ورزشی نشان دادند غیر همسو است (۲۸, ۲۹). اگرچه اکثر تحقیقات گزارش کرده‌اند که تمرینات ورزشی باعث افزایش سطوح HDL می‌شود (۲, ۱۷, ۱۸, ۳۱). در مطالعه دیگری نیز تمرین مقاومتی باعث افزایش مقادیرTGو HDL سرم کبدی شد اما سطوح LDL-c, TC, HDL پلاسما در موش‌ها تغییری نکرد (۳۰). علت احتمالی تغییرات HDL-c در پاسخ به تمرینات استقامتی، شدت تمرینات است. نتایج تحقیق حاضر حاکی از کاهش معنی‌دار LDL (۵۰ درصد کاهش)، TG(۴۸ درصد کاهش) و TC (۳۲ درصد کاهش) به دنبال فعالیت ورزشی بود که با چندین مطالعه در این زمینه همسو (۳۲, ۳۳) و با دیگر مطالعاتی که کاهش غیر معنی‌دار سطوح LDL,TG و TC را به دنبال فعالیت ورزشی نشان دادند متناقض است (۱, ۳۴). علت احتمالی تغییرات LDL,TGوTC در پاسخ

به تمرینات اســتقامتی نوع فعالیت بدنی، سرعت و شــدت تمرینات اســت. در تحقیقات مختلف گزارش شــده اســت که علت احتمـالی افزایش HDL متعاقب فعالیت به دلیل سازگاری‌هایی است که نسبت بــه ورزش روی می‌دهد. این ســازگاری‌ها عبارتند از: افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL)، لیســتین کلسترول آســیل ترانسفراز (LCAT)، هپاتیــک لیپــاز (HL)، پروتئین ناقل فســفولیپید (PLTP)، پروتئین ناقل اســتریل کلسترول (CETP) و ژن های انتقال دهنده کلسترول (ABCA1 و ABCG1) که فعالیت آن‌ها توسط LXR تنظیم می‌شود. این سازگاری‌ها ســبب تشــکیل و دگرگونی HDL و تسریع در فراینــد انتقال معکوس کلسترول (RCT) می‌شود (۲، ۳۵).

اگرچه تحقیقات نشــان داده اند که فعالیت بدنی می‌تواند منجر به بهبود در نیمرخ لیپیدی شــود اما تعــداد تحقیقاتی که تاثیر فعالیت بدنی بر بیان ژن LXR را بررســی کرده باشــند بسیار محدود است. با توجه به اهمیت ژن LXRدر هموستاز کلسترول، این تحقیق به مطالعه ی بیان این ژن توسط فعالیت بدنی پرداخت. همـان طورکه از نتایج مطالعه مشــخص است بیان ژن LXR پس از تمرین استقامتی با شدت متوسط افزایش یافته است و سطوح HDL-c به طور معناداری افزایش و ســطوح LDL-c، TG و TC به طور معناداری کاهش یافته است. بدین ترتیــب احتمـالاً یک مکانیــزم افزایش HDL-c توســط فعالیت بدنی می‌تواند افزایش بیان ژن LXR باشد.

منـابع/ References

1. Khabazian BM, Ghanbari-Niaki A, Safarzadeh-Golpordesari A, Mehdi Ebrahimi M, Rahbarizadeh F andAbednazari H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine.Appl Physiol.2009.107:P.351–358.
2. Ghanbari_Niaki A, Khabazian B, Hissainin_Kakhak A, Rahbarizadeh FandHedayat M. Treadmill exercise enhance ABCA1 in rat liver. Biochem Biophs Res Commun. 2007. 361: p. 841–846.
3. Culman J, Zhao Y, Gohlke P and Herdegen T. Trends Pharmacol Sci. 2007. 28: p. 244-249.
4. Baranowski M. Biological role of liver x receptors. Journal of physiology and pharmacology., 2008. 59: p. 31–55.
5. Zhao CandDahlman-Wright K. Liver X receptor in chelosterol metabolism. Endocrinology. 2010. 204: p. 233–24.
6. Apfel R, Benbrook D, Lernhardt E, Ortiz MA, Salbert GandPfahl M. A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone-responsive elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. Mol. Cell.Biol. 1994. 14: p. 7025-7035.
7. Friedmann PS, Cooper HLand Healy E. Peroxisome proliferator-activated receptors and their relevance to dermatology Acta Derm Venereol. 2005. 85: p. 194-202.
8. Lehmann JM, Kliewer SAand Moore LB. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterolsdefines a new hormone response pathway. J Biol Chem. 1997. 272: p. 3137-3140.
9. Beltowski JandSemczuk A. Liver X receptor (LXR) and the reproductive system-a potential novel target for therapeutic intervention. Pharmacol Rep. 2010. 62: p. 15-27.
10. Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A , Horoszewicz K and Bełtowski J. Liver X receptors (LXRs). Part I: structure, function, regulation of activity, and role in lipid metabolism. Postepy Hig Med Dosw. 2007. 61: p. 736-759.
11. Ricote Mand Glass CK. New roles for PPARs in cholesterol-homeostasis. Trends Pharmacol Sci. 2001. 22: p. 441-443.
12. Cavelier C, Lorenzi I, Rohrer Land von Eckardstein A. Lipid efflux by the ATP-binding cassettetransporters ABCA1 and ABCG1. Biochim Biophys Acta. 2006. 1761: p. 655-666.
13. Sato M, Kawata Y, Erami K, Ikeda IandImaizumi K. LXR agonist increases the lymph HDL transport in rats by promoting reciprocally intestinal ABCA1 and apo A-I mRNA levels. Lipids. 2008. 43: p. 5-131.
14. Wouters K, Shiri-Sverdlov R, van Gorp PJ, van Bilsen MandHofker MH. Understanding hyperlipidemia and atherosclerosis: lessons from genetically modified apoe and ldlr mice. Clin Chem Lab Med. 2005. 43: p. 470-479.
15. Joseph SB, Bradley MN, Castrillo A, Bruhn KW, Mak PA, Pei L, Hogenesch J, O'connell RM, Cheng G, Saez E, Miller JF and Tontonoz P. LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response. Cell. 2004. 119: p. 299-309.
16. Zhao SP, Yu BL, Xie XZ, Dong SZand Dong J. Dual effects of oxidized low-density lipoprotein on LXR-ABCA1-apoA-

I pathway in 3T3-L1 cells. Int J Cardiol. 2008. 8: p. 42-47.
17. DabidiRV. Effect of Training on High Sensitive C-Reactive Protein and Blood Lipids Responses in Rats. Scientific Research. 2011. 1: p. 115-122.
18. Lespessailles E, Jaffre C, Rochefort GY, Dolle E, Benhamou CLandCourteix D. Exercise and Zoledronic Acid on Lipid Profile and Bone Remodeling in Ovariectomized Rats: a Paradoxical Negative Association? Lipids. 2010. 45: p. 337–344.
19. Zhao Jiexiu,Tian Ye, XuJincheng,Liu Dongsen, Wang Xiaofang and Zhao Binxiu.Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats. Lipids in Health and Disease. 2011. 10: p. 225-231.
20. Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, Demirel HA, Shanely RAand Naito H. Short term exercise training improves diaphragm antioxidant capacity and endurance. Eur J Appl Physiol. 2000. 81: p. 67-74.
21. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu FK, Ji LL and Herb RA. Rigorous exercise training increases superoxide dismotase activity in ventricular myocardium. Am J Physiol. 1993. 265: p. 294-2098.
22. Butcher LR, Thomas Andrew, Backx K, Roberts A, Webb Rand Morris k. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. Med .Sci. Sports .Exerc. 2008. 40: p. 1263-1270.
23. Spangenburg EE, Brown DA, Johnson M.S and Moore Russell L. Alterations in peroxisome proliferator-activated receptor mRNA expression in skeletal muscle after acute and repeated bouts of exercise. Mol Cell Biochem. 2009. 332 p. 225–231.
24. Fatone C, Guescini M, Balducci S, Battistoni S, Settequattrini A, Pippi R, Stocchi L, Mantuano M, Stocchi Vand De Feo P. Two weekly sessions of combined aerobic and resistance exercise are sufficient to provide beneficial effects in subjects with Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2010.33: p. 489-95.
25. Baranowski M, Zabielski P, Błachnio-Zabielska AU, Harasiuk D and Go ´ rski J. LXR activation prevents exhaustive exercise-induced hypoglycaemia and spares muscle glycogen but does not enhance running endurance in untrained rats. Acta physiologica. 2011. 201: p. 373-379.
26. Petridoua A, Tsalouhidoua S,Tsalisa G, Schulzb T, Michnab HandMougiosa V. Long-term exercise increases the DNA binding activity of peroxisome proliferator–activated receptor γ in rat adipose tissue.Metabolism Clinical and Experimental. 2007. 56: p. 1029–1036.
27. Khabazian B.M, Ghanbari Niaki A, Rahbarizadeh F, HosseiniKakhak S.A.RandJabariKouchabi M.The Effect of 6 Weeks of Endurance Training onthe Expression of Hepatic ABCA1 in Male Wistar Rats. World Journal of Sport Sciences. 2008.6:P. 101-114.
28. Pels AE, White T, and Block WD. Effects of exercise training on Plasma Lipids and lipoproteins in rats. Appl Physiol. 1985. 58: p. 612–618.
29. Seelbach JD, and Kris-Etherton PM. The effect of vigorous treadmill exercise on plasma lipoproteins and hepatic lipoprotein production in Zucker rats. Atherosclerosis. 1985. 57: p. 53-64.
30. Yang JY, Nam JH, Park H, and Cha YS. Effects of resistance exercise and growth hormone administration at low doses on lipid metabolism in middle-aged female rats. . Eur. J. Pharmacol. 2006.539:p. 99–107.
31. Couillard C, Després J,LamarcheB,Bergeron J, Gagnon J, Leon AS,Rao DC, Skinner J,Wilmore JHandBouchard C. Effects of Endurance Exercise Training on Plasma HDL Cholesterol Levels Depend on Levels of Triglycerides Evidence From Men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001. 21: p. 1226-1232.
32. JyothsnaKaranthandJeevaratnam K. Effect of dietary lipid, carnitin and exercise on lipid profile in rat blood, liver and muscle. Indian Journal of Experimental Biology. 2009. 47: p. 748-753.
33. Petridou Anatoli, Nikolaidis Michalis G, Matsakas Antonis, Schulz Thorsten, Michna Horst and Mougios Vassilis. Effect of exercise training on the fatty acid composition of lipid classes in rat liver, skeletal muscle, and adipose tissue. Eur J Appl Physiol. 2005. 94: p. 84–92.
34. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, and Lakka TA. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. . Med Sci Sports Exerc. 2000. 32: p. 1541-48.
35. Olchawa B,Kingwell BA, Hoang A, Schneider L, Miyazaki O, Nestel PandSviridov D. Physical fitness and reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb.Vasc Biol. 2004. 24: p. 1087–1091.