

The effect of resistance training on the expression of PGC1 α , SIRT1 and SREBP1 genes in liver tissue of obese wister rats

Fereshteh Chenarani¹, Ali Yaghoubi^{1*}, Sadegh Cheragh-Birjandi¹, Vahid Rezaei¹

Receive 2024 February 24; Accepted 2025 March 15

Abstract

Aim: One of the complications caused by obesity is liver disorders, which is due to the accumulation of fat mass. The aim of this study was to investigate the effect of resistance training on the expression of SIRT1, PGC-1 α and SREBP1 genes in the liver of wistar obese rats.

Methods: In this study, 16 obese Wistar rats, eight weeks old and weighing 327.20 $\pm$ 17.44 grams, were randomly divided into two groups; Resistance (n=8) and control (n=8) were divided. The rats of the experimental group performed five sessions of resistance training with an intensity of 50 to 120% of body weight for eight weeks, and Real Time-PCR method was used to measure the expression of SIRT1, PGC-1 α and SREBP1 genes in the liver. Independent t and dependent t statistical methods were used to determine inter-group and intra-group differences at the significance level of $P \leq 0.05$.

Results: The results of the present study showed that resistance training caused a significant increase in the expression of SIRT1 ($P=0.001$), PGC-1 α ($P=0.001$) and a significant decrease in SREBP1 ($P=0.001$) compared to the control group.

conclusion; According to the results of this research, resistance training reduce the complications caused by obesity by making changes affecting the liver tissue.

Keywords: Resistance training, SIRT1, PGC-1 α , SREBP1, liver, obesity.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
***(corresponding author)**
(yaghoubiali65@gmail.com)

Cite as: Chenarani, Fereshteh; Yaghoubi, Ali; Cheragh-Birjandi, Sadegh; Rezaei, Vahid. The effect of resistance training on the expression of PGC1 α , SIRT1 and SREBP1 genes in liver tissue of obese wister rats. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024; 11(2): 106-117.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/jahssp.2024.29467.1632

Extended abstract

Background

Obesity is one of the main factors associated with various diseases such as diabetes, cardiovascular, fatty liver, and metabolic syndrome. Sirtuin 1 (SIRT1) affects the activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma-1-alpha (PGC-1 α) protein through direct deacetylation. PGC-1 α is the most important regulator of the mitochondrial biogenesis process, which is a cell receptor that facilitates mitochondrial function. On the other hand, the relationship between mitochondrial biogenesis and muscle oxidative capacity and cell health through SIRT1 and PGC-1 α has been well proven. One of the main targets of SIRT1 is PGC-1 α , and the increase in SIRT1 levels leads to an increase in PGC-1 α activity and ultimately cell mitochondrial biogenesis. It is also possible to pay attention to this issue with high sensitivity that, in obese people, the increase of fat mass in the liver is known as one of the causes of some diseases and one of the complications caused by obesity. Fatty liver is regulated by a number of transcription factors including sterol regulatory element binding proteins (SREBP). SREBPs have been found to play a central role in lipid metabolism, cell growth, cellular energy, inflammation, and other physiological and pathological processes. Therefore, this study aims to investigate the effect of eight weeks of resistance training on the expression of PGC-1 α , SIRT1 and SREBP-1c genes in the liver of obese male rats.

Materials and Methods

The research was a fundamental and experimental research in terms of the method. The statistical sample of this study was 16 Wistar rats with an average weight of 327.2 ± 17.44 gr at 12-14 weeks old that were purchased from Mashhad Razi Research Center and transferred to animal laboratory.

Experimental design

Rats were randomly divided into two groups: 1) control, 2) resistance training (each group consisted of 8 rats).

Training protocol:

Resistance training protocol (3 sessions/week) consists of climbing (5 reps/3 sets) a ladder carrying a load suspended from the tail. At the first week, the amount of load weights were 50 per cent of rat's body weight and every week according to the weights of rats, 10% were added and finally reached to 120% of the body weights

Extraction of laboratory animal tissue: To collect the samples, the animals were anesthetized with a combination of xylazine (10 mg/kg) and ketamine (100 mg/kg) by intraperitoneal injection. Then the liver was removed. The liver was then washed in physiological serum. The other samples were immediately frozen using liquid nitrogen and transferred to the freezer at -80 for further measurements.

Assessment of studied factors: Gene expression was performed using Real Time-PCR. Then, Total RNA extraction, extraction of extracted RNA (OD) concentration from tissue by bio photometer (NanoDrop1000), cDNA synthesis was performed. Finally, real-time data were analyzed.

Statistical analysis

After collecting data and calculating the mean and standard deviation of data using descriptive statistics, Shapiro Wilk test was used to determine the normal distribution of data. In the related variables, independent t-test was used for comparison between groups.

Results

The results of the present study showed that resistance training caused a significant increase in the expression of SIRT1 ($P=0.001$), PGC-1 α ($P=0.001$) and a significant decrease in SREBP1 ($P=0.001$) compared to the control group.

Discussion

The increase of sirtuin is one of the main reasons for the increase of PGC-1 α . Little et al. (2010), reported that exercise training can be a strong stimulus for increasing the level and activity of Sirt1 and triggering signals related to this protein, such as increasing gene expression of oxidative enzymes, and finally reducing oxidative stress and increasing exercise performance. In this regard, the results of the present research showed that the level of sirt1 increased due to resistance training and its increase resulted in the increase of PGC-1 α .

On the other hand, the expression of SREBP-1c, the main transcriptional factor in the control of fatty acid synthesis decreased with 8 weeks of resistance training. It has been mentioned that the duration and intensity of training are important factors in gene activation. For example, Shahouzzi et al. (2022), reported that four weeks of intense interval training does not

increase SREBP-1 gene expression. According to the results of inconsistent researches, this issue can be stated; Probably less than eight weeks does not cause significant changes in SREBP-1 gene expression

Article message

According to the results of this research, resistance training increase through increasing mitochondrial biosynthesis (increase SIRT1 and PGC-1 α) causes an increase in fat consumption in the liver and decreases the level of (SREBP1). Therefore, these training can probably prevent liver complications caused by obesity.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال یازدهم، شماره دوم؛

بایز و زمستان ۱۴۰۳؛ صفحات ۱۰۶-۱۱۷

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن های $PGC1\alpha$ و $SIRT1$ و $SREBP1$ در بافت کبد رت های نر
ویستار چاقفرشته چنارانی^۱، علی یعقوبی^{۱*}، صادق چراغ بیرجندی^۱، وحید رضائی^۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۵

چکیده

هدف: یکی از عوارض ناشی از چاقی، اختلالات کبدی می باشد که به دلیل انباشت توده چربی است. هدف از پژوهش حاضر، تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن های $SIRT1$ و $PGC-1\alpha$ و $SREBP1$ کبدی رت های نر ویستار چاق بود. **روش شناسی:** پژوهش حاضر، ۱۶ رت ویستار نر چاق با سن هشت هفته و وزن $17/44 \pm 327/20$ گرم، به صورت تصادفی به دو گروه: مقاومتی (۸ سر) و کنترل (۸ سر) تقسیم شدند. رت های گروه تجربی به مدت هشت هفته، هفته ای پنج جلسه تمرینات مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۱۲۰ درصد وزن بدن را انجام دادند و برای اندازه گیری بیان ژن $SIRT1$ و $PGC-1\alpha$ و $SREBP1$ کبدی از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تی مستقل و تی وابسته جهت تعیین اختلاف بین گروهی و درون گروهی در سطح معنی داری $P < 0.05$ استفاده شد. **یافته ها:** نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان ژن $SIRT1$ ($P = 0.01$)، $PGC-1\alpha$ ($P = 0.01$) و کاهش معنادار $SREBP1$ ($P = 0.01$) نسبت به گروه کنترل شد. **نتیجه گیری:** بنابراین نتایج این پژوهش، تمرینات مقاومتی با ایجاد تغییرات تأثیرگذار بر بافت کبدی، موجب کاهش عوارض ناشی از چاقی می شود.

واژه های کلیدی: تمرین مقاومتی، $SIRT1$ ، $PGC-1\alpha$ ، $SREBP1$ ، کبد، چاقی.

نحوه ارجاع: چنارانی، فرشته؛ یعقوبی، علی؛ چراغ بیرجندی، صادق؛ رضائی، وحید. "تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن های $PGC1\alpha$ و $SIRT1$ و $SREBP1$ در بافت کبد رت های نر ویستار چاق". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۳: ۱۱ (۲)، ۱۰۶-۱۱۷.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/jahssp.2024.29467.1632



با اسکن QR فوق می توانید جزئیات مقاله حاضر را در
سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید.

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد

بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

(نویسنده مسئول):

(yaghoubiali65@gmail.com)

مقدمه

چاقی یکی از عوامل اصلی انواع بیماری‌ها مانند دیابت، قلبی عروقی، کبد چرب و سندروم متابولیک می‌باشد. افزایش وزن و چاقی ناشی از تغییرات در بسیاری از عوامل مداخله‌گر در متابولیسم می‌باشد (۱). برخی تحقیقات مسیرهای سلولی و خارج سلولی را مورد بررسی قرار داده‌اند تا بتوانند راهکارهای غیردارویی مطمئن برای افراد دارای چاقی و اضافه وزن ارائه دهند زیرا یکی از عوارض چاقی، ایجاد مشکلات متعدد در عملکرد کبد می‌باشد (۲، ۳). از بین این فاکتورها، برخی پژوهش‌ها به متابولیت‌های تاثیرگذار در چاقی، اضافه وزن و بیماری‌های مرتبط با آن و تاثیرگذار بر کبد، اشاره کرده‌اند (۴، ۵). بسیاری از پژوهشگران معتقدند که حفظ ظرفیت باپوژنز میتوکندریایی مخصوصاً در بافت کبدی در افراد چاق یکی از عوامل اصلی در جلوگیری از انباشت توده چربی و کاهش عوارض ناشی از چاقی می‌باشد. عوامل زیادی در توسعه و مهار باپوژنز میتوکندریایی درگیرند. سیرتوئین‌ها^۱ یک طبقه محافظت شده نیکوتین آمید دی‌نوکلوئید وابسته دی استیل‌اسیون NAD^+ و آدنوزین دی‌فسفات ریپوزیل ترانسفراز هستند. این پروتئین‌ها فرایند های بیولوژیکی مختلفی از بازسازی DNA و پایداری ژنوم تا هموستاز چربی و گلوکز را تنظیم می‌کند. سیرتوئین‌ها چندین فعالیت سلولی نظیر هموستاز متابولیکی و واکنش‌های مهم سلولی مانند خاموش کردن برخی ژن‌ها، مقاومت استرسی، آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. تحقیقات نشان داده‌اند که سیرتوئین‌ها از تنظیم کننده‌های کلیدی بقای سلولی و طول عمر ارگانیسم هستند. هفت سیرتوئین در پستانداران شناخته شده است که به طور متفاوتی در بخش‌های مختلف سلولی قرار گرفته‌اند و تنوعی از عملکردها را با خود دارند. از این هفت سیرتوئین، سه سیرتوئین ۳، ۴ و ۵ به طور ویژه در میتوکندری‌ها قرار دارند که در این میان، سیرتوئین یک (Sirt1) دارای بیشترین فعالیت دی استیلازی است (۶). Sirt1 داستیلاز وابسته به NAD^+ ، امروزه به عنوان عامل واکنش‌دهنده به استرس اکسایشی و اختلال عملکرد اندوتلیال شناخته می‌شود؛ هر دو پدیده با پاتوفیزیولوژی سلولی برخی بیماری‌ها مرتبط هستند که در افراد چاق این بیماری بسیار شایع است (۷). در واقع، Sirt1 نقش مهمی در کاهش مرگ سلول‌ها ایفا می‌کند و به عنوان کاهنده‌ی استرس اکسایشی ناشی از چاقی در بافت کبدی نیز شناخته شده است (۸). از آنجایی که چاقی یک فرایند التهابی است، Sirt1 با سرکوب ژن‌های دخیل در سیگنالینگ فاکتور هسته‌ای کایا زنجیره سبک بهبود دهنده سلول‌های B فعال که در بیان ژن‌های سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها دخیل هستند، از پیشرفت چاقی جلوگیری می‌کند (۹). همچنین گزارش شده است که Sirt1 از

راه داستیلاسیون مستقیم بر فعالیت پروتئین‌گیرنده فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم کوکتیواتور گاما ۱-آلفا^۲ (PGC-1 α) تاثیر می‌گذارد. PGC-1 α مهم‌ترین تنظیم کننده‌ی فرایند باپوژنز میتوکندریایی است. ارتباط باپوژنز میتوکندریایی و ظرفیت اکسایشی عضلات و سلامت سلولی از طریق Sirt1 و PGC-1 α به خوبی اثبات شده است. اشاره شده است که از هدف‌های اصلی Sirt1، PGC-1 α می‌باشد و افزایش مقادیر Sirt1 منجر به افزایش فعالیت PGC-1 α و در نهایت باپوژنز میتوکندریایی سلول می‌شود (۱۰). از طرف دیگر عنوان شده است که با غیر فعال کردن PGC-1 α محتوای میتوکندریایی عضله کاهش می‌یابد، چرا که این اندام ذخیره اصلی انرژی را در انقباض عضلانی تشکیل می‌دهند. نتایج مطالعات پیشنهاد می‌کنند که اختلال میتوکندریایی احتمالاً در ایجاد و توسعه چاقی و عوارض ناشی از آن، چه از طریق کاهش ذخایر انرژی و چه از طریق آپوپتوزیس با واسطه میتوکندریایی نقش دارد (۱۱). در تایید این مسئله، PGC-1 α با تحریک گیرنده‌های وابسته به استروژن سبب بیان ژن‌های بتاکسیداسیون، چرخه‌ی کربس، فسفوریلاسیون اکسایشی، آسپیل کوآدهیدروژناز و در نهایت باپوژنز میتوکندریایی می‌شود (۱۲).

همچنین می‌توان به این مسئله با حساسیت بالایی توجه کرد که، در افراد چاق افزایش توده چربی در کبد به عنوان یکی از دلایل بروز برخی بیماری‌ها و یکی از عوارض ناشی از چاقی شناخته شده است. چربی کبد توسط تعدادی از فاکتورهای رونویسی از جمله پروتئین‌های اتصال‌دهنده‌ی عناصر تنظیم‌کننده‌ی استرول^۳ (SREBP) تنظیم می‌شود. مشخص شده است که SREBPs نقش اصلی در متابولیسم لیپیدها، رشد سلول، انرژی سلولی، التهاب و سایر فرآورده‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیک ایفا می‌کند. SREBPs در پاسخ به کلسترول از شبکه‌ی اندوپلاسمی به دستگاه گلژی منتقل می‌شوند، که در نهایت موجب بیان ژن‌هایی که عمدتاً در بیوسنتز استرول و چربی‌ها نقش دارند، می‌شوند (۱۳). تحقیقات تایید کرده‌اند که مهار فعالیت SREBP-1c موجب مهار بیان mRNA آنزیم‌های استرول کوآدیاستوراز^۴، استیل کوآ کربوکسیلاز^۵، اسیدچرب سنتتاز^۶ و گیرنده‌های لیپوپروتئین‌های کم‌چگالی می‌شود که این آنزیم‌ها و گیرنده‌ها مسئول بخشی از تجمع سطوح چربی‌ها در بدن می‌باشند (۱۴). همچنین پژوهشی بیان کرد که مسير داخل سلولی PPAR α /SREBP-1c/FAS/GPAT/AMPK مسير اصلی در درمان کبد چرب می‌باشد (۱۵). در مجموع می‌توان گفت مهار فعالیت و پیام‌رسانی SREBP-1c سبب کاهش لیپوژنز می‌شود. از طرفی،

^۴ Steatoyl-CoA desaturase^۵ Acetyl carboxylase^۶ Fatty acid synthetase^۱ sirtuin^۲ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α)^۳ Sterol regulatory element binding proteins

در دسترسی به آب و غذای استاندارد، محدودیتی نداشته باشند. رت‌ها در قفسه‌های مخصوص چوندگان از جنس PVC با درپوش توری فلزی که کف آن‌ها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانده شده بود، قرار گرفتند. غذای رت‌ها از شرکت جوانه خراسان به صورت پلت‌های بسته‌بندی شده ۱۰ کیلویی تهیه شد و آب مصرفی، آب شهری بود در یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی رت‌ها به منظور آشناسازی در معرض نردبان مخصوص رت‌ها (۳۶ پله‌ای با شیب ۵۸ درصد و ارتفاع یک‌متری) قرار گرفتند. سپس رت‌ها به روش تصادفی به دو گروه؛ گروه تمرین مقاومتی (RT) و گروه کنترل (CG) تقسیم شدند. در هر گروه ۸ سر رت قرار گرفت.

پروتکل تمرین گروه تمرین مقاومتی 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 (۲۴) (جدول ۱) 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 ۱. پروتکل تمرینی گروه تمرین مقاومتی

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

آنزیم‌های لیپوژنیک مانند SREBP-1c تحت تاثیر فعالیت‌های ورزشی قرار می‌گیرند (۱۶). در تحقیقی ۱۲ هفته تمرین هوازی سبب کاهش سطوح SREBP-1c در سلول‌های گردش خون محیطی شد (۱۷). ابراهیمی و همکاران (۲۰۱۸)، در تحقیقی بیان کردند که رژیم پرچرب منجر به افزایش بیان ژن SREBP-1c شد و تمرینات هوازی منجر به کاهش آن شد (۱۸). هووان^۷ و همکاران (۲۰۱۸) و آسانو^۸ و همکاران (۲۰۱۹) تغییر معنی‌داری را در سطوح SREBP-1c متعاقب هشت هفته تمرین مقاومتی در مردان مشاهده نکردند (۲۰، ۱۹). در همین راستا، سیموندز^۹ و همکاران (۲۰۱۶)، به بررسی تاثیر تمرینات ورزشی بر محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP-1c در بافت چربی موش‌ها پرداختند. نتایج آنها افزایش معنی‌داری را در سطوح این پروتئین‌ها در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل نشان داد (۲۱). همچنین جوکار و همکاران (۱۳۹۹) به بررسی تاثیر تمرینات ۸ هفته استقامتی بر محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP-1c در بافت چربی زیرجلدی موش‌های صحرایی نر اسپراگوداولی چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند. نتایج آنها افزایش سطوح SREBP-1c را متعاقب تمرینات استقامتی نشان داد (۲۲).

در مجموع با توجه به اینکه تمرینات ورزشی منظم به طور گسترده برای پیشگیری و مدیریت بیماری‌های متابولیک نظیر چاقی، دیابت و کبدچرب، توصیه شده است و همچنین با توجه به اینکه تمرینات ورزشی (انقباض عضلانی) نه تنها انرژی درون سلولی را مصرف می‌کند بلکه هم چنین موجب تنظیم افزایشی پروتئین‌های درگیر در متابولیسم انرژی می‌شود (۲۳) و همچنین با توجه به اینکه نقش تمرینات مقاومتی در درمان بسیاری از بیماری‌ها وابسته به چاقی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است، تحقیق حاضر در نظر دارد تا به بررسی تاثیر هشت هفته تمرینات مقاومتی بر بیان ژن‌های Sirt1، PGC-1 α و SREBP-1c کبدی رت‌های نروستار چاق بپردازد.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با همراه یک گروه کنترل و یک گروه تجربی بود که به روش آزمایشگاهی اجرا شد. آزمودنی‌ها ۱۶ سر رت نر بالغ نژاد ویستارچاق هشت‌هفته‌ای با میانگین وزنی ۳۲۷/۲۰±۱۷/۴۴ گرم بودند که از انستیتو سرم‌سازی رازی مشهد تهیه شدند. رت‌ها در دمای محیطی ۲۲±۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۴۵ درصد و چرخه خواب بیداری ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند، به‌طوری‌که

⁹ Symonds

⁷ Haun

⁸ Asano



SREBP-1c	رفت	5'-TGCTTAAGTGCTATTTGTAAGG A-3'
	برگشت	5'-GGTCAGATGATCAGAGAAGCC A-3'

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز با دستگاه BIO RAD(C1000TM Thermal Cycler) و در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد. برنامه‌ی زمانی- گرمایی مراحل PCR در جدول ۳ اشاره شده است. جهت سنجش تعداد کپی‌های ژن هدف و مرجع از روش Pfaffle استفاده شد. از آمار توصیفی برای تعیین شاخص‌های پراکندگی میانگین، انحراف معیار، خطای معیار میانگین و از آمار استنباطی، از آزمون شاپیروویلک برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون تی همبسته جهت بررسی تفاوت‌های درون-گروهی و از آزمون تی مستقل جهت بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معناداری $P < 0.05$ انجام گرفت.

یافته‌ها

در جدول ۳، میانگین و انحراف استاندارد وزن و همچنین نتایج مقایسه درون گروهی و بین گروهی در دو گروه تجربی و کنترل گزارش شده است.

جدول ۳. میانگین و انحراف قد و شاخص توده بدنی

قبل و بعد از دوره تمرینی

شاخص	گروه	مرحله	
		پیش آزمون	پس آزمون
وزن (گرم)	تجربی	۳۲۶/۸۸ ± ۱۱/۷	۳۸۹/۵۶ ± ۷/۳۳
	کنترل	۳۲۲/۵۳ ± ۲۲/۶۶	۳۴۷/۶۵ ± ۱۸/۵۶

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به پیش آزمون و & نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل در سطح $P < 0.05$.

تغییرات وزن در هر دو گروه (کنترل و تجربی) در شرایط قبل و پس از مداخله تمرینی در جدول ۳ خلاصه شده است. یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که در شرایط قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین دو گروه وجود نداشت اما در پس از مداخله، تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P = 0.001$). همچنین، نتایج آزمون تی همبسته نشان داد که وزن در گروه تجربی کاهش معنی‌دار ($P = 0.001$) و در گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($P = 0.001$).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با تزریق مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل حیوان، سر توسط دستگاه گیوتین جدا و بافت کبد به صورت سالم توسط متخصص بافت‌شناسی حیوانی بیرون آورده شد و با محلول طبیعی سالین به خوبی شستشو داده شد تا خون اضافی روی بافت پاک شود. بافت‌های کبد هر رت در مایع نیتروژن منجمد قرار شدند و برای تجزیه و تحلیل بعدی به یخچال با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد آزمایشگاه قرار داده شدند و پس از آن به آزمایشگاه منتقل شدند.

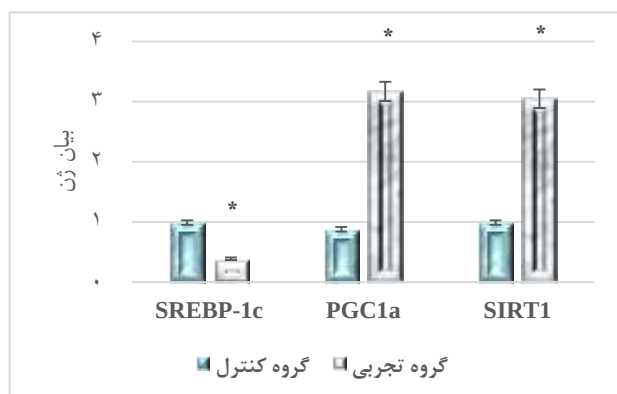
اندازه‌گیری بیان ژن‌های PGC-1α، sirt1 و SREBP-1c به وسیله تکنیک Real-Time-PCR سنجش و پس از کمی‌سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد. برای تخلیص mRNA سلول‌های PBMC در نیتروژن مایع قرار داده شدند و بصورت کامل توسط mortar&pestle خرد شدند. برای بدست آوردن mRNA بافت تخریب شده در بافر RLT هموژنیزه شد و سپس پودر بافت و نیتروژن مایع، در تیوب میکروسانتریفیوژ free RNase، دو میلی لیتر ریخته و اجازه داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود، ولی لنفوسیت‌ها از حالت یخ زدگی خارج نشود. به میزان کافی بافر RLT اضافه شد. Lysate مستقیماً به ستون QIashredder که در تیوب قرار داشت، منتقل شد و به مدت دو دقیقه و با سرعت بالا سانتریفیوژ شد. برای سنتز cDNA، ۲۰۰ نانوگرم mRNA با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت مخصوص مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی بیان ژن از روش RT-PCR استفاده شد. در انتها محصولات PCR الکتروفورز شدند و روی ژل آگارز قرار گرفتند تا عکس‌های لازم از آنها تهیه شود. در انتها پس از بدست آمدن نتایج با استفاده از دستگاه یووی تک و به دست آوردن مقادیر بتا‌اکتین برای هر نمونه، عددی بدست آمده بر مقادیر بتا‌اکتین برای هر یک، تقسیم و حاصل در ۱۰۰ ضرب شد تا مقادیر mRNA مربوط به بیان ژن برای هر نمونه بر اساس درصد بدست آید (جدول ۲).

جدول ۲: توالی الیگونوکلوئیدی پرایمرها

نام ژن	نوع	توالی پرایمرها
PGC-1α	رفت	5'-GCTTGGGAATGCTGATTTGTGA-3'
	برگشت	5'-GGTCAGATAGATCAGAGTCCA-3'
Sirt1	رفت	5'-TGCTTGGTGACTGATTCCAGA-3'
	برگشت	5'-GGTCAGATGATCAGAGCCACA-3'

¹⁰Real time polymerase chain reaction

در جدول ۴، میانگین و انحراف استاندارد بیان ژن Sirt1 و PGC1a و SREBP1 در گروه‌های تجربی و کنترل و همچنین نتایج مقایسه بین گروهی در دو گروه تجربی و کنترل گزارش شده است.



نمودار ۱. مقایسه تغییرات بیان ژن‌های SIRT1 و PGC-1α و

SREBP1 بین دو گروه تجربی و کنترل.

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل در سطح $p < 0.05$.

جدول ۴. مقایسه بیان ژن Sirt1 و PGC-1α و SREBP1 در گروه‌های تجربی و کنترل

گروه	بیان ژن Sirt1	بیان ژن PGC-1α	بیان ژن SREBP1c
تجربی	3/05 ± 1/24	3/17 ± 1/09	0/39 ± 0/28
کنترل	0/99 ± 0/05	0/88 ± 0/20	0/99 ± 0/04
	t (sig)	t (sig)	t (sig)
درون گروهی	4/672	5/825	-6/080
	0/001	0/001	0/001
تفسیر	تفاوت معنی‌دار	تفاوت معنی‌دار	تفاوت معنی‌دار

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل در سطح $p < 0.05$.

یافته‌های حاصل از نتایج آزمون آماری تی مستقل نشان می‌دهد که بیان ژن Sirt1 و PGC-1α در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بالاتر بود ($P = 0.001$) در حالی که بیان ژن SREBP-1C در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری پایین تر بود.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان ژن Sirt1 و PGC-1α و کاهش معنی‌دار بیان ژن SREBP-1c بافت کبدی در رت‌های نر ویستار چاق شد. شعبانی و همکاران (۱۳۹۷) به بررسی تاثیر هشت هفته تمرینات هوازی بر بیان ژن PGC-1α رت‌های نرسالم پرداختند در حالی که در این پژوهش از رت‌های نروبیستار چاق استفاده شده بود (۲۵). همچنین ما و همکاران (۲۰۱۳) تغییر معناداری در بیان ژن و سطوح پروتئینی Sirt1 متعاقب تمرینات مشاهده نکردند (۲۶)، که با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو بود. دلیل این اختلاف، مدت زمان و نوع پروتکل پژوهشی بود. آنها به مدت چهار هفته به بررسی تاثیر تمرینات تناوبی شدید بر بیان ژن Sirt1 پرداختند در حالی که مدت زمان پژوهش حاضر هشت هفته بود. از دلایل احتمالی افزایش PGC-1α متعاقب تمرینات مقاومتی می‌توان به افزایش گونه‌های فعال اکسیژن^۱ اشاره کرد. در واقع ROS

ایجاد شده سبب افزایش AMPK و P38y MAPK شده و از طرفی با افزایش کلسیم آزاد باعث افزایش CaMKII و CaMMK می‌شود. CaMMK به طور مستقیم AMPK را افزایش داده که سبب افزایش PGC-1α می‌شود (۲۷، ۲۸). همچنین CaMKII با افزایش P38/MAPK به طور مستقیم PGC1a را افزایش می‌دهد PGC-1α از طریق فعال کردن فاکتورهای رونویسی ویژه‌ای به نام‌های NRF1^۲ و NRF2 نقش خود را ایفا می‌کند. این عوامل رونویسی سبب افزایش بیان ژن‌های میتوکندریایی کد شونده توسط هسته و نیز افزایش بیان mtTFA می‌شوند. mtTFA فاکتور محرک شروع رونویسی از ژن‌های میتوکندریایی است که بعد از بیان شدن، وارد میتوکندری شده و سبب تنظیم بیان ژنوم میتوکندری می‌شود (۲۹). همچنین ROS ایجاد شده در اثر تمرینات ورزشی از طریق یک آنزیم بنام گزانتین اکسیداز، بیان PGC-1α و سایر پروتئین‌ها کلیدی مانند NRF1 فاکتور رونویسی میتوکندریایی A را در مسیر بایوژنز

^۲ Nuclear Respiratory Factor

^۱ Reactive oxygen species (ROS)

در موش‌های سالم افزایش می‌یابد (۳۵). شواهد بر این باورند که حین انقباضات عضلانی در زمان انجام فعالیت‌های ورزشی، پروتئین کیناز وابسته به AMP و نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز^۸ موجب افزایش سطح NAD⁺ درون سلولی می‌شود و افزایش NAD⁺ با تحریک و افزایش Sirt1 همراه است که نهایتاً Sirt1 از طریق دی استیلاسیون گیرنده آلفا و گامای فعال شده توسط PGC-1 α موجب اکسیداسیون چربی، جذب گلوکز و بایوژنز میتوکندریایی می‌شود (۳۶). با وجود این، پژوهش‌هایی نیز نتایج ناهمسوئی را گزارش کرده‌اند. به عنوان مثال ما^۹ و همکاران (۲۰۱۳)، در بررسی تأثیر ۴ هفته تمرین HIIT از عدم تغییر سطح Sirt1 حکایت داشت (۲۶). مارتون^{۱۰} و همکاران (۲۰۱۵)، نشان دادند در موش‌های سالم ۳ ماه تمرین ورزشی شنا با ۷۰ درصد VO₂max علی رغم بهبود وضعیت متابولیکی آزمودنی‌ها تأثیری بر سطح سرمی Sirt1 ندارد (۳۷). این تناقض میان نتایج مطالعات ممکن است به دلیل تفاوت در روش اجرا، سن آزمودنی‌ها، سطح آمادگی افراد مورد مطالعه، جنسیت، وضعیت بیماری و ترکیب بدنی افراد باشد. پس احتمالاً افزایش NAD درون سلولی متعاقب تمرینات مقاومتی دلیل افزایش بیان ژن Sirt1 بوده است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات مقاومتی سبب کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی در رت‌های نروبیستارچاق شد. نتایج پژوهش حاضر همسو با نتایج ایدکا^{۱۱} و همکاران (۲۰۲۲) (۳۸)، ایگان^{۱۲} و همکاران، (۲۰۲۳) (۳۹)، غیاصی و همکاران (۲۰۲۱) (۴۰)، بائه^{۱۳} و همکاران، (۲۰۲۰) (۴۱)، ابراهیمی و همکاران (۲۰۱۷) (۱۸)، سیموند^{۱۴} و همکاران (۲۰۱۶) (۲۱)، آذربایجانی و همکاران (۱۳۹۹) (۴۲)، ابراهیمی و همکاران (۱۳۹۵) (۱۸) همسو می‌باشد و نتایج این پژوهش‌های همسو با نتایج پژوهش حاضر، گزارش کردند که تمرینات مقاومتی سبب کاهش SREBP-1 می‌شود. البته نتایج ناهمسوئی نیز مشاهده می‌شود. نتایج شاهوهی و همکاران (۲۰۲۲) (۴۳)، تکسترا^{۱۵} و همکاران (۲۰۲۰) (۴۴)، زارعی و همکاران (۲۰۲۰) (۴۵)، آسانو و همکاران (۲۰۱۹) (۱۹) و جوکار و همکاران (۱۳۹۹) (۲۲) با نتایج پژوهش حاضر همسو نبود. دلیل اختلاف نتایج این پژوهش با نتایج جوکار و همکاران (۱۳۹۹)، عدم تشابه آزمودنی‌ها و زمان اندازه‌گیری بیان ژن SREBP-1 بود. آنها بر روی رت‌های دیابتی و بیان ژن بافت چربی زیرجلدی پژوهش خود را انجام دادند. دلیل اختلاف نتایج ایدکا و همکاران (۲۰۲۲)، با نتایج پژوهش

میتوکندریایی می‌کند که این مسیر سیگنالینگ با فعال سازی P38/MAPK و فسفوریلاسیون عنصر پاسخ کاپوزیت پروتئین اتصال همراه است که در کنار HIF1، منجر به القای افزایش PGC-1 α می‌شود. همچنین تحقیقات نشان دادند که تمرینات ورزشی سبب افزایش سروتونین می‌شود. افزایش سیرتوئین، یکی از دلایل احتمالی افزایش PGC-1 α می‌باشد (۳۰). که نتایج این پژوهش نیز افزایش Sirt1 مشاهده کرد. دی‌وزا و همکاران (۲۰۲۳)، گزارش کرد که PGC-1 α می‌تواند توسط تحریک β -آدرنژیک^۱، عوامل استرس زای سلولی، حسگرهای مواد مغذی و آسیب اکسیداتیو از طریق مسیرهای متابولیکی چند شاخه‌ای، از جمله پروتئین کیناز فعال شده با AMP^۲ (AMPK)، پروتئین کینازهای فعال شده با میتوز^۳ p38 (p38 MAPK)، فعال شود. همچنین، پروتئین کیناز IV وابسته به کلسیم/کالمودولین، کلسینورین A، پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ cAMP^۴ نیز از محرک‌های افزایش سطوح PGC-1 α متعاقب تمرینات مقاومتی می‌باشد (۳۱، ۳۲).

همچنین، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Sirt1 بافت کبدی در رت‌ها نروبیستار چاق شد. در بررسی‌های انجام گرفته نتایج متناقضی مشاهده شد که نشان می‌دهد که تغییرات Sirt1 متعاقب تمرینات ورزشی متفاوت گزارش شده است و مکانیزم‌های مختلفی نیز مشاهده می‌شود. لیتل^۵ و همکاران (۲۰۱۰)، در بررسی تأثیر دو هفته تمرین تناوبی با شدت بالا در هفت مرد جوان، گزارش کردند که تمرین ورزشی می‌تواند محرکی قوی برای افزایش سطح و فعالیت Sirt1 و راه اندازی سیگنال‌های وابسته به این پروتئین مانند افزایش بیان ژن آنزیم‌های اکسایشی^۶، در نهایت کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش عملکرد ورزشی باشد (۳۳). هم چنین نارو^۷ و همکاران (۲۰۱۴)، مطالعه‌ای بر روی موش‌های میان سال پس از ۸ هفته دویدن روی تردمیل ۵۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته مقدار Sirt1، PGC-1 α و AMPK در عضله چهار سر مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که با افزایش سن، فاکتورهای التهابی افزایش و فاکتورهای آنابولیکی کاهش می‌یابد که تمرین ورزشی سبب ایجاد تغییرات مثبت در فاکتورهای آنابولیکی و کاهش فاکتورهای کاتابولیکی عضله می‌شود (۳۴). در همین راستا کاسو^۸ و همکاران (۲۰۱۵)، نشان دادند که بعد از ۶ هفته تمرین ورزشی سطح Sirt1 و بایوژنز میتوکندری

⁸ Nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT)

⁹ Ma

¹⁰ Marton

¹¹ Ikeda

¹² Egan

¹³ Bae

¹⁴ Symonds1

¹⁵ Teixeira

^۱ β -adrenergic stimulation

^۲ AMP-activated protein kinase

^۳ p38 mitogen-activated protein kinases

^۴ cAMP response element-binding protein (CREB)

^۵ Little

^۶ Nara

^۷ Casuso



متعاقب تمرینات مقاومتی در رت‌های نرویس‌تار چاق، فعال شدن AMPK و مسیرهای پایین‌دستی داخل سلولی آن باشد. از طرفی برخی تحقیقات به این مسئله مهر تایید زدند که کاهش سنتز لیپیدها در کبد متعاقب تمرینات ورزشی می‌تواند به دلیل افزایش فعالیت خانوادگی از گیرنده‌های سلولی به نام گیرنده‌های سلولی پروگزیموم^۴ باشد. گیرنده‌ی فعال شده با تکثیر پروگزیموم^۵ که تنظیم کننده‌های کلیدی اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد، متعاقب تمرینات ورزشی فعال می‌شود و سبب مهار فعالیت SREBP-1 می‌شود. در تایید این موضوع ابراهیمی و همکاران (۱۳۹۵)، تایید کردند که تمرینات هوازی با افزایش بیان ژن PPAR-a سبب مهار SREBP-1 می‌شود (۱۸). پس این مسئله را می‌توان بیان کرد که یکی دیگر از دلایل احتمالی کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی متعاقب مقاومتی در رت‌های نرویس‌تار چاق، افزایش بیان ژن PPAR-a باشد که سبب مهار SREBP-1 می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی با افزایش بیان ژن PGC-1 α و Sirt1 و کاهش بیان ژن SREBP-1c همراه است، بنابراین احتمالاً تمرینات مقاومتی به دلیل ایجاد تغییرات داخل سلولی و تحریک مسیرهای برون سلولی، در کاهش میزان توده چربی نقش زیادی دارند که این تغییرات در سطوح ژنی به این روند کمک زیادی می‌کند. بنابراین می‌توان تمرین مقاومتی منظم را در جهت بهبود بایوژنز میتوکندریایی و کاهش لیپوژنز در افراد چاق و در معرض خطر کبد چرب مورد استفاده قرار داد.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

حاضر، مدت زمان پروتکل پژوهشی بود. مدت زمان پژوهش ایدکا و همکاران (۲۰۲۲) دو هفته بود (۳۸). در حالی کاهش بیان ژن SREBP-1 متعاقب پروتکل پژوهشی در این پژوهش، در مدت زمان هشت هفته اتفاق افتاد. دلیل اختلاف نتایج زارعی و همکاران (۲۰۲۰) (۴۵)، نیز مدت زمان پروتکل پژوهشی بود. آنها به مدت چهار هفته به تغییرات SREBP-1 متعاقب تمرینات ورزشی پرداختند. همچنین، شاه‌وزهی و همکاران (۲۰۲۲) (۴۳)، نیز گزارش کردند که چهار هفته تمرینات تناوبی شدید سبب افزایش بیان ژن SREBP-1 نمی‌شود. با توجه به نتایج پژوهش‌های متناقض، می‌توان این مسئله را عنوان کرد: احتمالاً زمان کمتر از هشت هفته سبب ایجاد تغییرات معنی‌دار بیان ژن SREBP-1، نمی‌شود، البته نیاز به مقایسه زمان‌های مختلف تمرینی بر بیان این ژن ضروری به نظر می‌رسد. نتایج این پژوهش حاضر نیز عنوان کرد هشت هفته تمرینات مقاومتی سبب کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی در رت‌های نرویس‌تار چاق شد.

از دلایل احتمالی کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی متعاقب تمرینات مقاومتی در پژوهش حاضر، افزایش فعالیت گیرنده ایکس فازن‌زوید^۱ (FXR) می‌باشد. FXR نقشی کلیدی در هوموستاز کلسترول و اسیدهای صفر را برعهده دارد. فعال شدن FXR سبب تنظیم مثبت گیرنده لیپوپروتئین بسیار پرچگال و تعدیل برداشت کبدی LDL می‌شود. علاوه بر این، FXR در چرخه‌ی انتقال معکوس کلسترول^۲ از بافت‌های محیطی به کبد دخیل بوده و با تنظیم منفی SREBP-1 ژن‌های هدف آن از طریق ژن هترودیمری کوچک شریک^۳، مسیر سنتز اسیدها چرب و کلسترول را مهار می‌کند (۴۵). در نتیجه می‌توان این احتمال را بیان کرد که از علل کاهش بیان SREBP-1 بافت کبدی متعاقب تمرینات مقاومتی در رت‌های نرویس‌تار چاق در این پژوهش، افزایش فعالیت FXR باشد. برخی تحقیقات نیز گزارش کردند که آنزیم‌های لیپوژنیک مانند SREBP-1 تحت تاثیر فعالیت‌های ورزشی قرار می‌گیرند. فعالیت ورزشی عمدتاً از طریق مسیر AMPK و کاهش تعداد گیرنده‌های A1 سطح کبد، موجب سرکوب مسیر لیپوژنتیکی SREBP-1 کبد می‌شود (۴۶). در واقع فعال شدن پلی‌مورفیزم اکتین وابسته به سلول چسبان^E، مکانیزم‌های فعال شده توسط جریان ورود کلسیم به داخل سلول، تحریک مسیرهای وابسته به سائتواسکلنئون‌ها و تغییرات ATP/ADP، موجب فعال شدن AMPK می‌شود (۳۹). AMPK به عنوان یک سنسور انرژی حین فعالیت‌های ورزشی، فعال می‌شود و موجب مهار فعالیت SREBP-1 می‌گردد (۴۷). پس می‌توان بیان کرد که از دلایل دیگر کاهش بیان ژن SREBP-1 بافت کبدی

⁴ Peroxisomal cell receptors

⁵ Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha (PPAR-a)

¹ Farnesoid X Receptor (FXR)

² Reverse cholesterol transport (RCT)

³ Small Heterodimer Partner



TNF α -Induced Mitochondrial Biogenesis in Human Airway Smooth Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5788.

12. Barquissau V, Zanou N, Geller S, Castillo-Armengol J, Marzetta F, Huber K, et al. CDK4 deletion in mice prevents fat accumulation and increases endurance capacity through activation of estrogen-related receptor (ERR)-driven oxidative metabolism in skeletal muscle. *bioRxiv*. 2022:2022.03.03.482783.

13. Thakur M, Tupe RS. Lipoxin and glycation in SREBP signaling: insight into diabetic cardiomyopathy and associated lipotoxicity. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2023;164:106698.

14. Chen EC-Y. Dicarbonyl Stress Aggravates De Novo Fatty Acid Synthesis of Renal cells of Diabetes Mellitus via SREBP-1/LDL-R Axis. *Physiology*. 2023;38(S1):5767913.

15. Yin X, Liu Z, Wang J. Tetrahydropalmitine ameliorates hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease by switching lipid metabolism via AMPK-SREBP-1c-Sirt1 signaling axis. *Phytomedicine*. 2023;119:155005.

16. Akbari M, Rashid Lamir A, Bijeh N, Hosseini Kakhk A. The Effect of Eight-Week Endurance, Resistance and High-Intensity Interval Training on SREBP-1 and 12.13-diHome Gene Expression in Male Obese Vistar Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(1):89-104. [in persian]

17. Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, Tsujimoto T, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology*. 2015;61(4):1205-15.

18. Ebrahimi M, Fathi R, Pirsaraei ZA, Garakani ET, Najafi M. How high-fat diet and high-intensity interval training affect lipid metabolism in the liver and visceral adipose tissue of rats. *Comparative exercise physiology*. 2018;14(1):55-62.

19. Asano M, Iwagaki Y, Sugawara S, Kushida M, Okouchi R, Yamamoto K, et al. Effects of Japanese diet in combination with exercise on visceral fat accumulation. *Nutrition*. 2019;57:173-82.

20. Haun CT, Mobley CB, Vann CG, Romero MA, Roberson PA, Mumford PW, et al. Soy protein supplementation is not androgenic or estrogenic in college-aged men when combined with resistance exercise training. *Scientific reports*. 2018;8(1):11151.

21. Symonds M, Bloor I, Galvez F, Domfeh E, Maicas B, Poston L, et al. Effect of a dietary and exercise

Reference

1. Waxman TAW, Pancini V, Gupta P, Tabb LP. Obesity across America. 2022.

2. Wang J, Zhang Q, Xia J, Sun H. Moderate treadmill exercise modulates gut microbiota and improves intestinal barrier in high-fat-diet-induced obese mice via the AMPK/CDX2 signaling pathway. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2022:209-23.

3. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Correa-Rodríguez M, Fernández-Irigoyen J, Palomino-Echeverría S, Santamaría E, et al. Effects of Different Doses of Exercise on Inflammation Markers Among Adolescents With Overweight/Obesity: HEPAFIT Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(6):e2619-e27.

4. Tozetto WR, Leonel LdS, Turnes T, Del Duca GF. Effects of linear periodization of combined training on quality of life of adults with obesity: a blind randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2567.

5. Vidal P, Stanford KI. Exercise-induced adaptations to adipose tissue thermogenesis. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:270.

6. You Y, Liang W. SIRT1 and SIRT6: The role in aging-related diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2023:166815.

7. Tang P, Wang Y, Yang X, Wu Z, Chen W, Ye Y, et al. Protective Role of Endothelial SIRT1 in Deep Vein Thrombosis and Hypoxia-induced Endothelial Dysfunction Mediated by NF- κ B Deacetylation. *Inflammation*. 2023:1-14.

8. Koh YC, Lin SJ, Hsu KY, Nagabhushanam K, Ho CT, Pan MH. Pterostilbene Enhances Thermogenesis and Mitochondrial Biogenesis by Activating the SIRT1/PGC-1 α /SIRT3 Pathway to Prevent Western Diet-Induced Obesity. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2023:2300370.

9. Xiaojie D, Tian W, Fen X, Hua L. SIRT1-mediated intermittent fasting improves adipose tissue mitochondrial function and inflammation in high-fat diet-induced obese mice. *JOURNAL OF NEW MEDICINE*. 2023;54(4):254.

10. Dasgupta D, Price A, Mahadev Bhat S, Delmotte P, Sieck G. TNF α Induced Activation of Phospho CREB-PGC1 α Axis Promotes Mitochondrial Biogenesis. *A70 Relax Already! Mechanistic Insights Into Airway Smooth Muscle Biology: American Thoracic Society*; 2023. p. A2354-A.

11. Dasgupta D, Mahadev Bhat S, Price AL, Delmotte P, Sieck GC. Molecular Mechanisms Underlying

dry age-related macular degeneration. *Nutrients*. 2022;14(9):1985.

30. Liu Y, Yang H, Luo N, Fu Y, Qiu F, Pan Z, et al. An Fgr kinase inhibitor attenuates sepsis-associated encephalopathy by ameliorating mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):486.

31. de Sousa Neto IV, Pinto AP, Muñoz VR, de Cássia Marqueti R, Pauli JR, Ropelle ER, et al. Pleiotropic and multi-systemic actions of physical exercise on PGC-1 α signaling during the aging process. *Ageing Research Reviews*. 2023;101935.

32. Pillon NJ. Mitochondrial response to inactivity-induced muscle disuse and exercise training. *European Journal of Applied Physiology*. 2023;123(2):243-5.

33. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011.

34. Oliveira NR, Marques SO, Luciano TF, Pauli JR, Moura LP, Caperuto E, et al. Treadmill training increases SIRT-1 and PGC-1 α protein levels and AMPK phosphorylation in quadriceps of middle-aged rats in an intensity-dependent manner. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.

35. Casuso RA, Martínez-Amat A, Hita-Contreras F, Camiletti-Moirón D, Aranda P, Martínez-López E. Quercetin supplementation does not enhance cerebellar mitochondrial biogenesis and oxidative status in exercised rats. *Nutrition research*. 2015;35(7):585-91.

36. Juan CG, Matchett KB, Davison GW. A systematic review and meta-analysis of the SIRT1 response to exercise. *Scientific Reports*. 2023;13(1):14752.

37. Marton O, Koltai E, Takeda M, Koch LG, Britton SL, Davies KJ, et al. Mitochondrial biogenesis-associated factors underlie the magnitude of response to aerobic endurance training in rats. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2015;467:779-88.

38. Ikeda S, Miyazaki H, Nakatani T, Kai Y, Kamei Y, Miura S, et al. Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;296(2):395-400.

39. Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal

intervention during pregnancy and lactation on white adipose tissue gene profiles and adiposity with maternal obesity. *The FASEB Journal*. 2016;30:1214.3-3.

22. Jokar M, Zarei F, Sherafati moghadam M, Alizadeh palavani H. Effect of 8-Week Endurance Training on the Content of Mtor and SREBP1 Proteins in Subcutaneous Fat Tissue in Obese Type 2 Diabetic Male Sprague-Dawley Rats. *JSSU* 2020; 28 (6) :2755-2765 [in persian]

23. Asghari S, Asghari-Jafarabadi M, Somi M-H, Ghavami S-M, Rafrat M. Comparison of calorie-restricted diet and resveratrol supplementation on anthropometric indices, metabolic parameters, and serum sirtuin-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2018;37(3):223-33.

24. Karbasi S, Zaeemi 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;50(3):e12908.

25. Shabani M, Choobineh S, Kordi MR, Afghan M. The Effect of 8 Weeks of High Intensity Interval Training on the Expression of PGC-1 α and VEGF Genes in Myocardial Muscle of Male Healthy Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2016;8(2):169-76. [in persian]

26. Ma JK, Scribbans TD, Edgett BA, Boyd JC, Simpson CA, Little JP, et al. Extremely low-volume, high-intensity interval training improves exercise capacity and increases mitochondrial protein content in human skeletal muscle. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*. 2013;2013.

27. Alavizadeh NS, Rashidlamir A, Hejazi SM. Effect of eight weeks aerobic and combined training on serum levels of sirtuin 1 and PGC-1 α in coronary artery bypass graft patients. *Medical Laboratory Journal*. 2018;12(5):50-6.

28. Huang L-P, Yao M, Wang Y-L, Davie A, Zhou S. A comparison of PGC-1 α mRNA and protein expression in response to 1-week endurance training on alternate days or 4 consecutive days. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2015;40(11):1210-3.

29. Lewis Luján LM, McCarty MF, Di Nicolantonio JJ, Gálvez Ruiz JC, Rosas-Burgos EC, Plascencia-Jatomea M, et al. Nutraceuticals/drugs promoting mitophagy and mitochondrial biogenesis may combat the mitochondrial dysfunction driving progression of

muscle to exercise training. *Physiological Reviews*. 2023.

40. 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).

41. 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;17(22):8307.

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. [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.

44. Teixeira GR, Mendes LO, Veras ASC, Thorpe HHA, Fávaro 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.

45. 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. [in persian]

46. Cintra DE, Ropelle ER, Vitto MF, Luciano TF, Souza DR, Engelmann J, et al. RETRACTED: Reversion of hepatic steatosis by exercise training in obese mice: The role of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Elsevier*; 2012.

47. Yang J, Sáinz N, Félix-Soriano E, Gil-Iturbe E, Castilla-Madrigal R, Fernández-Galilea M, et al. Effects of long-term DHA supplementation and physical exercise on non-alcoholic fatty liver development in obese aged female mice. *Nutrients*. 2021;13(2):501.