مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۹، شماره ۱، فروردین ۱۴۰۱ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر شدت‌های مختلف تمرین هوازی بر بیان فاکتورهای رونویسی E2F1 و E2F4 در بافت کبد موش‌های صحرایی نژاد ویستار

علی برزگری: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) ali_barzegari@pnu.ac.ir

سودا کازری: کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

محمد شریعت‌زاده جنیدی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، پژوهشگاه علوم ورزشی، تهران، ایران

زینب سطوتی نیری: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

محمدرضا علیزاده میراشرفی: کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اردبیل، اردبیل، ایران

چکیده

زمینه و هدف: هدف این تحقیق بررسی تاثیر سه شیوه‌ی تمرینات MIT، HIT، HIIT بر بیان ژن‌های بیان ژن‌های E2F1 و E2F4 در بافت کبد رت‌های نر نژاد ویستار بود.

روش کار: بدین منظور ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۸ هفته و وزن ۳۳ ± ۲۳۷ گرم به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل (CO)، تمرین با شدت متوسط (MIT)، تمرین پرشدت (HIT)، تمرین تناوبی پرشدت (HIIT) تقسیم شدند و مقادیر بیان ژن‌های E2F1 و E2F4 در آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری در بیان ژن E2F1 در بافت کبد رت‌های نر ویستار میان گروه HIT نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد. ضمناً اختلاف معنی داری میان گروه های MIT و کنترل مشاهده شد (P= ۰/۰۰۳). مقایسه بین گروهی با آزمون تعقیبی نشان داد که اختلاف معنی‌داری میان گروه‌های HIT و گروه‌های MIT، HIIT و کنترل وجود ندارد (به ترتیب P= ۰/۹۷۷، P= ۰/۹۱۷، P= ۰/۰۹۳). بررسی آزمون تعقیبی در گروه‌های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن E2F4 میان گروه‌های MIT و گروه‌های HIT، HIIT و کنترل وجود ندارد (به ترتیب P= ۰/۹۷۷، P= ۰/۷۲۱، P= ۰/۲۰۲). از سویی دیگر تفاوت معنی‌داری بین گروه HIIT نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (به ترتیب P=۰/۰۲۲).

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج نشان داد که بین ۳ شیوه MIT،HIT وHIIT بر بیان ژن E2F1 و E2F4 در بافت کبد رت‌های نر نژاد ویستار تفاوت معناداری وجود ندارد. ولیکن بین گروه های تمرینی با کنترل تفوات معنی‌داری وجود دارد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

تمرین با شدت متوسط،

تمرین پرشدت،

تمرین تناوبی پرشدت،

E2F1،

E2F4

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۰۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۱/۱۴

شیوه استناد به این مقاله:

Barzegari A, Kazari S, Shariatzadeh Joneydi M, Satvati Niri Z, Alizadeh Mirashrafi MR. Comparison of the Effect of Different Intensities of Aerobic Exercise on the Expression of Transcription Factors E2F1 and E2F4 in Liver Tissue of Wistar Rats. Razi J Med Sci. 2022;29(1):48-59.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

Razi Journal of Medical Sciences. 2022;29(1):48-59. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Comparison of the Effect of Different Intensities of Aerobic Exercise on the Expression of Transcription Factors E2F1 and E2F4 in Liver Tissue of Wistar Rats

Ali Barzegari: Assistant Professor, Department of physical education, Payame Noor University, Tehran, Iran (*Corresponding author) ali_barzegari@pnu.ac.ir
Soda Kazari: MA, Department of physical education, Payame Noor University, Tehran, Iran
Mohammad Shariatzadeh Joneydi: Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Institute of Sport Sciences, Tehran, Iran
Zeinab Satvati Niri: Department of physical education, Payame Noor University, Tehran, Iran
Mohammad Reza Alizadeh Mirashrafi: MA, Department of Exercise Physiology, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

Abstract

Background & Aims: The liver is one of the main and major organs of the body, which with the help of various enzymes is of special importance in regulating hormonal activities and metabolism, during rest, training, and returning to the original state of sports activities. Under normal circumstances, the liver and kidneys receive 27% and 22% of circulating blood, respectively, but as a result of heavy training, the blood flow to the liver and kidneys decreases to 5% and 3%, respectively. Prolonged reduction in blood flow to the liver and kidneys may have detrimental consequences, of which fatigue observed as a result of the constant sub-maximal activity is part of it. The liver is also one of the most sensitive tissues targeted by training-induced oxidative stress. Sports science coaches and professionals are working to find ways to reduce the effects of strenuous training and increase the effectiveness of training programs over a limited period. The liver has different functions in the body and different roles are considered for it. Metabolism, control of glycolysis, glycogenesis, and lipogenesis are the main functions of liver tissue. Many factors and proteins play a role in these processes, and two factors have recently been identified called E2F1 and E2F4.

Methods: The present study was approved by the ethics committee of Payame Noor University with the code IR.PNU.REC.1398.059. In terms of purpose, it is fundamental-applied, which was implemented experimentally. In the present study, 32 8-week-old male Wistar rats with an average weight of 237 ±33 g were purchased from the Pasteur Institute. After being transferred to the animal laboratory environment, these animals are housed in transparent polycarbonate cages in an environment with a temperature of 22 ± 1.4 °C, the humidity of 45 to 55%, four heads in each cage with free access to water and closed. Foods were maintained according to a 12-hour sleep-wake cycle. Animals were randomly divided into 5 groups: control group (Co) (8 heads), moderate intensity training (MIT) (8 heads), high-intensity training (HIT) (8 heads), and high-intensity interval training (HIIT) (8 heads) were divided.

The MIT protocol was performed in such a way that in the first week, 5 minutes of warm-up, 5 minutes of cooling, and 20 minutes of the main body of the exercise, including running at 65% VO2max at a speed of 20 m/min, was added to the training time every week. In the sixth week, the training time reached 37 minutes and remained constant until the end of the eighth. Also, the training speed was unchanged from the first week to the eighth week and was equal to 20 meters per minute.

The HIT protocol in the first week included: 5 minutes of warm-up, 5 minutes of cooling, and 20 minutes of running training with 65% VO_2max at a speed of 20 m/min and an increasing slope of the treadmill. The training time was increased every week, so that in the

Keywords
Moderate-Intensity Training,
High-Intensity Training,
High-Intensity Interval Training,
E2F1,
E2F4

Received: 29/01/2022
Published: 03/04/2022

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

sixth week the training time reached 30 minutes and remained constant until the end of the eighth. On the other hand, the slope of the strip was 2% in the first and second weeks and 2% was added to the slope every 2 weeks to reach 8% in the seventh and eighth weeks. Also, the training speed from the first week to the eighth week was 20 meters per minute and was kept constant.
The HIIT protocol also included 10 minutes of warm-up before the workout, in the first to fourth weeks including 3 intense intermittent runs with an intensity of 90 to 100% VO_2max and a speed of 30 meters per minute in 4 minutes and 3 low-intensity intermittent runs. With 50 to 60% VO_2max and at a speed of 20 meters per minute in 3 minutes. From the fifth to the eighth week, it also includes 4 intense intermittent runs with an intensity of 90 to 100% VO_2max at a speed of 30 meters per minute in 4 minutes and 3 low-intensity intermittent runs with 50 to 60% VO_2max at a speed of 20 meters per minute. It took 3 minutes. The main body time of the exercise was 28 minutes per repetition. Mice in the control group did not participate in any exercise program but were placed on a stationary treadmill for 10 to 15 minutes per session to adapt to the environment to create the same conditions.
After in vitro analysis of the samples, descriptive statistics including standard mean and standard deviation and inferential statistics were used to quantitatively describe the data. First, the Shapirovilk test was used to determine the normality of data distribution, and the Leven test was used to determine the homogeneity of variance. Due to the normal distribution of data, parametric tests including one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used at a significance level of $p \geq 0.05$.
Results: The results showed that there was a significant difference in the expression of the E2F1 gene in the liver tissue of male Wistar rats between the HIT group compared to the control group. There was also a significant difference between MIT and control groups (P = 0.003). Comparison between groups with post hoc test showed that there was no significant difference between HIT groups and MIT, HIIT, and control groups (P = 0.977, P = 0.917, P = 0.093, respectively). Post hoc tests in training groups showed that there was no significant difference in E2F4 gene expression between MIT and HIT, HIIT, and control groups (P = 0.977, P = 0.721, P = 0.202, respectively). On the other hand, a significant difference was observed between the HIIT group and the control group (P = 0.022, respectively).
Conclusion: In general, the results showed that there was no significant difference between IT MIT, HIT, and HIIT methods on E2F1 and E2F4 gene expression in liver tissue of male Wistar rats. However, there is a significant difference between training groups with control of differences.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Barzegari A, Kazari S, Shariatzadeh Joneydi M, Satvati Niri Z, Alizadeh Mirashrafi MR. Comparison of the Effect of Different Intensities of Aerobic Exercise on the Expression of Transcription Factors E2F1 and E2F4 in Liver Tissue of Wistar Rats. Razi J Med Sci. 2022;29(1):48-59.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

مقدمه

کبد مهم‌ترین بافت بدنی در متابولیسم و دفع سموم است. تجمع چربی در کبد موجب ایجاد بیماری کبد چرب می‌شود و بیماری‌های مزمن کبدی می‌تواند عامل اصلی کبد چرب باشد (۱). بسیاری از محققان تلاش می‌کنند تعداد زیادی از بیومارکرهای جدید را شناسایی و معرفی کنند، زیرا پیش‌بینی خطر کبد چرب می‌تواند به ارزیابی و استراتژی‌های درمانی کمک کند (۲). تکنیک‌های بالینی مختلفی برای تشخیص کبد چرب غیر الکلی وجود دارد که اغلب گران بوده و در دسترس نمی‌باشند (۳). کبد حاوی هزاران آنزیم است که وظایف مختلفی بر عهده دارند. نقش کبد به منزله یک اندام در زمان ورزش، در درجه اول شامل افزایش در تولید گلوکز و به حرکت درآمدن آن به طرف داخل خون است (۴). همچنین کبد دارای مسیرهای شیمیایی برای متابولیسم اسیدهای آمینه و چربی است، که در جریان کار عضلانی افزایش می‌یابند (۵). تولید گلوکز کبد در زمان ورزش سبک تا متوسط، برون ده گلوکز دو تا سه برابر افزایش می‌یابد و این مقدار هنگام ورزش شدید به هفت تا ده برابر بیشتر از ارزش‌های استراحتی می‌رسد (۶). بیماری کبد چرب، نوعی تجمع چربی در سلول‌های کبدی است که در صورت عدم کنترل، روندی بدخیم را به سمت فیبروز شدن بافت کبد و تخریب سلولی آن طی می‌کند (۷).

کبد در بدن اعمال متفاوتی دارد و نقش‌های مختلفی را برای آن در نظر می‌گیرند. متابولیسم مواد، کنترل فرآیندهای گلیکولیز، گلیکوژنز و لیپوژنز از عملکردهای اصلی بافت کبد به شمار می‌رود (۸). در این فرآیندها عوامل و پروتیئن‌های زیادی نقش بازی می‌کنند که به تازگی دو فاکتور به نام‌های E2F1 و E2F4 شناسایی شده‌اند (۹). فاکتور E2F1 تنظیم‌کننده چرخه سلولی، تکثیر، آپوپتوز و تمایز سلولی است. این فاکتور نقش مهمی در فیزیولوژی کبد از طریق تنظیم گلیکولیز و لیپوژنز دارد (۱۰). مطالعات نشان داده‌اند کمبود این فاکتور منجر به کاهش گلیکولیز و سنتز اسیدهای چرب در کبد می‌شود. E2F1 به طور مستقیم به ژن‌های ملکول اصلی مسیر لیپوژنیک متصل و به طور غیر مستقیم به ژن‌های مولکول‌های مسیر گلیکولیز متصل و آن‌ها را رمزگذاری می‌کند (۱۱). در سلول‌های حیوانی بیان این پروتئین در پاسخ به تغذیه و تحریک انسولین از طریق فعال‌سازی مسیر CDK4/PRB افزایش می‌یابد (۱۲). حذف این ژن در بیماران کبدی مدل‌های مختلف بیماری در کبد را کاهش داده است. مطالعات دیگر نشان داد که این فاکتور در تنظیم سنتز لیپیدها و گلیکولیز کمک می‌کند و در نتیجه به پاتولوژی کبد نیز کمک می‌کند. به تازگی یکی از نقش‌های E2F1 را در تنظیم ترشح انسولین ناشی از گلوکز در سلول‌های بتای پانکراس مشخص کرده‌اند (۱۳). همچنین در تنظیم مقادیر متابولیسم بافت چربی از طریق رونویسی از عامل اصلی PPAR در مراحل اولیه آدیپوژنز نقش ایفا می‌کند. این فاکتور در توالی متابولیکی سایر بافت‌ها مثل بافت عضلانی و بافت چربی قهوه‌ای مؤثر است (۱۴). مطالعات دیگری به نقش این فاکتور در کنترل هموستاز گلوکز اشاره می‌کند. این ژن در تکثیر سلولی آنزیم‌های مسیر گلیکولیز مثل فروکتوز ۱ و ۶ دی فسفاتاز به عنوان یک ژن هدف نقش دارد. این ژن در هموستاز کلسترول و گلوکز هم نقش ایفا می‌کند. عملکرد این فاکتور در متابولیسم کبد چند سالی است مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است (۱۵). در زمان ناشتایی کبد به عنوان یک منبع پایدار، انرژی را برای بدن از طریق فعال کردن مسیرهای گلیکوژنولیز و گلیکونئوژنز نقش اساسی بازی می‌کند. در صورتی‌که در زمان مصرف غذا، گلوکز وارد کبد شده و به سرعت به بازسازی گلیکوژن‌های مصرفی اقدام می‌کند (۱۶). افزایش غلظت گلوکز در کبد باعث تبدیل ان به تری‌گلیسرید از طریق مسیرهای لیپوژنیک در کبد می‌شود. ژن E2F1 جهت کنترل هومیوپاتی متابولیک در کبد از طریق مسیرهای گلیکوژنیک و لیپوژنیک ضروری است و کمبود این عامل باعث کاهش عوارض در بیماران کبدی ناشی از چاقی و دیابت می‌شود و بیان E2F1 در کبد افراد چاق به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۷). از سوی دیگر افزایش E2F4 ممکن است به بهبود حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ منجر شود (۱۸). این فاکتور در کنترل چرخه سلولی و همچنین آدیپوژنز نقش ایفا می‌کند (۱۹). در مطالعاتی به نقش این فاکتور در فرآیند رونویسی اشاره شده است. بیان بیش از حد این پروتئین می‌تواند در بدن اثرات نکتین را خنثی کند. نکتین پروتئینی است که در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

تمایز سلولی سلول‌های آدیپوسیت نقش بازی می‌کند. کاهش E2F4 و افزایش بیان نکتین در انسان به احتمال زیاد نشان‌دهنده عوارض بیماری دیابت نوع ۲ است (۲۰). ژو (Zhou) و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مطالعه خود بیان کردند که مولکول E2F1 به عنوان یک تنظیم‌کننده فعالیت‌های متابولیکی بدن بعد از ورزش عمل می‌کند (۲۱). هسو (Hsu) و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه خود اظهار داشتند که E2F4 نقش مهمی در رونویسی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کنترل میزان بیان این فاکتور می‌تواند در کاهش شرایط التهابی مؤثر باشد (۲۲). در مطالعه دنچاد (Denechaud) در سال ۲۰۱۴ با عنوان نقش E2F1 در پاسخ‌های ایمنی سیستم‌های رونویسی به این نتایج رسید که مولکول E2F1 در پاسخ‌های التهابی از طریق اعمال اثر بر مولکول‌های نسخه‌برداری مسیر سیگنالینگ التهابی مؤثر است (۱۷). تجمع چربی هم از دیگر نشانه‌های کاهش این فاکتور است. مطالعات اندکی بیان می‌کند بیماران دیابتی که در معرض درمان قرار گرفته‌اند از طریق اثرات در کنترل چرخه سلولی و تمایز آدیپوسیت باعث افزایش تعداد آدیپوسیت‌های کوچک و متفاوت می‌شود که حساسیت بیشتری به انسولین دارند؛ علاوه بر این خانواده این پروتئین‌ها ممکن است فرصت جدیدی برای درمان مقاومت به انسولین در بیماران دیابت نوع ۲ را فراهم کند (۲۰). نقش فعالیت بدنی منظم در کنترل چاقی و دیابت سال‌ها مورد توجه پزشکان و متخصصان فیزیولوژی ورزش بوده است و به عنوان یک مداخله مؤثر در تنظیم فرآیندهای متابولیکی به اثبات رسیده است. با توجه به اینکه فعالیت‌های ورزشی بر مسیرهای متابولیکی تأثیرات مستقیم داشته و همچنین در بهبود روند بیماری‌های سندروم متابولیک مؤثر است لذا به احتمال زیاد می‌تواند در بیان پروتئین‌های دخیل در این جریان مؤثر باشد. از آنجایی که مطالعات مربوط به تأثیر تمرین‌های تناوبی بر سازگاری ژن‌های E2F1 و E2F4 محدود است و همچنین طبق بررسی مشخص می‌شود که اثر این ژن‌ها با رویکرد تمرینی تناوبی با شدت‌های مختلف بررسی نشده است. لذا سؤال تحقیق حاضر این می‌باشد که آیا بین تأثیر سه شیوه تمرینی با شدت مختلف بر بیان ژنی دو فاکتور E2F1 و E2F4 بافت کبد رت‌های نر نژاد ویستار تفاوتی وجود دارد؟

روش کار

تحقیق حاضر از نوع تجربی بود، بدین منظور ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۳۳±۲۳۷ گرم از انستیتو پاستور خریداری شدند. این حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه جانوری، به‌صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۱/۴ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. حیوانات به‌طور تصادفی در چهار گروه شامل: گروه کنترل (Co) (۸ سر)، تمرین تداومی با شدت متوسط (MIT: Moderate-intensity training) (۸ سر)، تمرین تداومی شدید (HIT: High-intensity training) (۸ سر) و تمرین تناوبی شدید (HIIT) (۸ سر) تقسیم شدند. نگه‌داری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی بین‌المللی سلامت و پروتکل‌های این مطالعه با رعایت اصول اعلامیه هلسینکی (Helsinki) و ضوابط اخلاق پزشکی انجام شد. همچنین این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه پیام‌نور با کد IR.PNU.REC.1398.059 تائید گردید.

طی دوره تحقیق، غذای ساخت شرکت بهپرور به‌صورت پلت و با توجه به وزن‌کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوانات قرار داده شد. آب موردنیاز حیوانات نیز به‌صورت آزاد در دسترس قرار داده شد.

پروتکل‌های تمرین: به‌منظور آشناسازی با شرایط آزمایشگاه و نوارگردان، حیوانات به مدت ۲ هفته، ۵ روز در هر هفته و در هر روز به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۵ تا ۱۵ متر بر دقیقه بر روی نوار گردان دویدند. حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) حیوانات با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم، با آزمون فزآینده بر روی نوارگردان و به‌طور غیرمستقیم ارزیابی شد (۲۳). جزئیات نحوه اجرای پروتکل‌های تمرینی در جدول ۱ آورده شده است.

پروتکل MIT بدین‌صورت اجرا شد که در هفته اول ۵ دقیقه گرم کردن، ۵ دقیقه سرد کردن و ۲۰ دقیقه بدنه اصلی تمرین شامل دویدن با شدت ۶۵ درصد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

VO_2max با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه انجام شد و به‌صورت هفتگی به زمان تمرین افزوده می‌شد، به‌طوری‌که در هفته ششم زمان تمرین به ۳۷ دقیقه رسید و تا پایان هشتم نیز ثابت ماند. همچنین سرعت تمرین از هفته اول تا هفته هشتم بدون تغییر بوده و معادل ۲۰ متر بر دقیقه بود (۲۴).

پروتکل HIT در هفته اول، شامل: ۵ دقیقه گرم کردن، ۵ دقیقه سرد کردن و ۲۰ دقیقه تمرین دویدن با ۶۵ درصد VO_2max با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و با شیب فزآینده نوارگردان بود. به‌صورت هفتگی به زمان تمرین افزوده می‌شد، به‌طوری‌که در هفته ششم زمان تمرین به ۳۰ دقیقه رسید و تا پایان هشتم نیز ثابت ماند. از سوی دیگر، شیب نوارگردان در هفته اول و دوم ۲ درصد بود و هر ۲ هفته ۲ درصد به شیب افزوده شد تا در هفته هفتم و هشتم به ۸ درصد برسد. همچنین سرعت تمرین از هفته اول تا هفته هشتم نیز ۲۰ متر بر دقیقه بود و ثابت نگه داشته شد (۲۴).

پروتکل HIIT نیز شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن قبل از انجام تمرین بود، در هفته اول تا چهارم شامل ۳ وهله دویدن تناوبی شدید با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد VO_2max و با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه در زمان ۴ دقیقه و ۳ وهله دویدن تناوبی کم شدت با ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_2max و با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در زمان ۳ دقیقه بود. از هفته پنجم تا هشتم نیز شامل ۴ وهله دویدن تناوبی شدید با شدت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد VO_2max و با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه در زمان ۴ دقیقه و ۳ وهله دویدن تناوبی کم شدت با ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_2max و با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه در زمان ۳ دقیقه بود (۲۴).

زمان بدنه اصلی تمرین در هر تکرار به مدت ۲۸ دقیقه بود. موش‌های گروه کنترل در هیچ‌گونه برنامه فعالیت ورزشی شرکت نکردند ولی برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان ۵ بار در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار داده شدند.

نحوه نمونه‌برداری-بافتی: جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه‌برداری از حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد. بدین منظور ابتدا حیوانات با استفاده از تزریق صفاقی کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۳-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شده و بعد از عمل جراحی قفسه سینه، بافت چربی زیرپوستی جدا شده و در میکروتیوب‌های مخصوص در مایع نیتروژن قرار داده شد. سپس برای نگه‌داری به فریزر دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد. کیت سنتز cDNA توسط Thermo Scientific که با شماره کاتالوگ K1622 تولید شده است، در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. برای استخراج RNA و cDNA، حدود ۵۰ میلی‌گرم میلی‌گرم از بافت کبد رت‌ها به‌صورت جداگانه جهت استخراج total RNA به نسبت ۱ به ۱۲ در QIAzol Reagent Lysis هموژن گردید.

تعیین بیان ژن‌های E2F1 و E2F4 به روش real-time PCR واکنش Real-Time PCR در دستگاه ای.بی.آی (ABA) ساخت کشور آمریکا انجام شد. درون هر چاهک از پلیت ۹۶ خانه‌ای، مخلوطی به حجم ۲۵ میکرولیتر متشکل از ۱۲/۵ میکرولیتر مخلوط اصلی سایبرگرین مسترمیکس (SYBR green master mix)، ۲ میکرولیتر از پرایمرهای اختصاصی هر ژن، ۴ میکرولیتر از DNA ژنومی و ۶/۵ میکرولیتر آب مقطر تهیه شد. برنامه زمانی و دمایی واکنش انجام شده در دستگاه real-time PCR مدل ABI در سه مرحله عبارت بود از: مرحله اول در یک چرخه به منظور فعال سازی آنزیم پلیمراز و دناتوره اولیه DNA الگو با دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه؛ مرحله دوم به صورت متناوب در طول ۴۰ چرخه با دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه انجام شد. در مرحله سوم به منظور رسم منحنی تفکیک، برنامه دمایی مورد استفاده شامل دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه بود. در این مرحله، کاهش دما از ۹۵ درجه سانتی‌گراد به ۶۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۰/۰۳ درجه سانتی-گراد بر ثانیه انجام شد و حدوداً ۲۰ دقیقه طول کشید. پس از اتمام مرحله سوم، منحنی‌های تکثیر و تفکیک با استفاده از نرم‌افزار SDS ABI تحلیل شد. تفاوت Ct ژن هدف به ژن رفرنس به صورت ΔCt برای هر نمونه محاسبه شد. سپس برای هر مورد، $2^{-\Delta\Delta CT}$ به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

جدول ۱- جزئیات پروتکل برنامه تمرین ۸ هفته‌ای برای گروه‌های مختلف تحقیق

هفته	گروه HIIT			گروه HIT			گروه MIT		
	تکرار	سرعت در تناوب اول (متر/دقیقه)	سرعت در تناوب دوم (متر/دقیقه)	سرعت (متر/دقیقه)	زمان (دقیقه)	شیب	سرعت (متر/دقیقه)	زمان (دقیقه)
۱	۳	۳۰	۲۰	۲۰	۲۰	٪۲	۲۰	۲۰
۲	۳	۳۰	۲۰	۲۰	۲۲	٪۲	۲۰	۲۲
۳	۳	۳۰	۲۰	۲۰	۲۵	٪۴	۲۰	۲۵
۴	۳	۳۰	۲۰	۲۰	۲۵	٪۴	۲۰	۲۵
۵	۴	۳۰	۲۰	۲۰	۲۵	٪۶	۲۰	۳۰
۶	۴	۳۰	۲۰	۲۰	۳۰	٪۶	۲۰	۳۷
۷	۴	۳۰	۲۰	۲۰	۳۰	٪۸	۲۰	۳۷
۸	۴	۳۰	۲۰	۲۰	۳۰	٪۸	۲۰	۳۷

دست آمد. علاوه بر این، در این آزمایش تجزیه‌وتحلیل منحنی ذوب جهت اطمینان از ویژگی محصول PCR انجام شد. در ابتدا توالی mRNA مربوط به ژن‌های E2F1و E2F4 از سایت NCBI استخراج شد.

پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار AlleIID و توسط شرکت CinnaGen ساخته شده و پس از آن هر پرایمر توسط نرم‌افزار BLAST مورد ارزیابی قرار گرفت تا از قرارگیری جفتی پرایمرها اطمینان حاصل شود. در این تحقیق، ژن GAPDH به‌عنوان کنترل داخلی مورد استفاده قرار گرفت. برای هر دور PCR، ۴۰ چرخه منظور گردید، به‌طوری‌که دمای هر چرخه برای ۱۵ ثانیه تا ۹۴ درجه سانتی‌گراد و برای ۳۰ ثانیه تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد.

روش‌های آماری: بعد از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌ها، برای توصیف کمی داده‌ها از شاخص های آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف استاندارد و آمار استنباطی استفاده شد. ابتدا جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای تعیین تجانس واریانس از آزمون لون استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون های پارامتریک شامل آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ استفاده شد. انجام کلیه امور آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و EXCEL انجام شد.

یافته‌ها

جدول ۲ میانگین و انحراف معیار وزن موش‌های صحرای گروه‌های مختلف تحقیق را نشان می‌دهد. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معناداری در وزن موش‌های گروه‌های مختلف تحقیق وجود ندارد (p=۰/۰۹).

همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بیان ژن E2F1 در بافت کبد رت‌های گروه‌های تحقیق، تفاوت آماری معناداری وجود دارد (P<۰/۰۰۱). نتایج آزمون توکی در شکل شماره ۱ نشان داد که تفاوت معنی‌داری در بیان ژن E2F1 در بافت کبد رت‌های نر ویستار میان گروه HIT نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P= ۰/۰۰۱)، به طوری که در گروه HIT به میزان ۰/۰۰۰۴۳۹ واحد نسبت به گروه کنترل کاهش داشته است. با این حال میان گروه HIT و گروه‌های MIT و HIIT تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب P= ۰/۹۶۲، ۰/۲۵۴ =P). ضمناً اختلاف معنی داری میان گروه های MIT و کنترل مشاهده شد (P= ۰/۰۰۳)، به طوری که در گروه MIT به میزان ۰/۰۰۰۳۹۱ واحد نسبت به گروه کنترل کاهش داشته است. در حالی که تفاوت معنی‌داری میان گروه MIT نسبت به گروه‌های HIT و HIIT مشاهده نشد (به ترتیب P= ۰/۹۶۲، P= ۰/۵۰۴). بررسی آزمون تعقیبی در گروه‌های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن E2F1 میان گروه HIIT نسبت به گروه‌های HIT وMIT و کنترل وجود ندارد (به ترتیب P= ۰/۲۵۴، P= ۰/۵۰۴، P= ۰/۰۸۰).

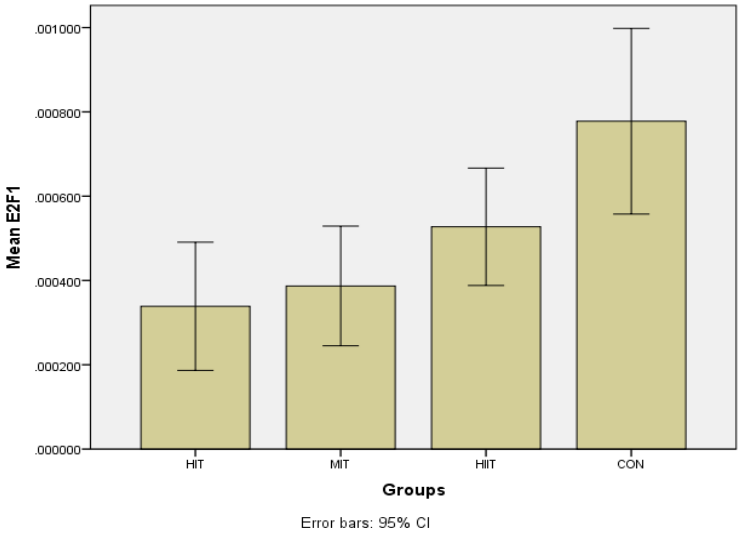
همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بیان ژن E2F4 در بافت کبد رت‌های گروه‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

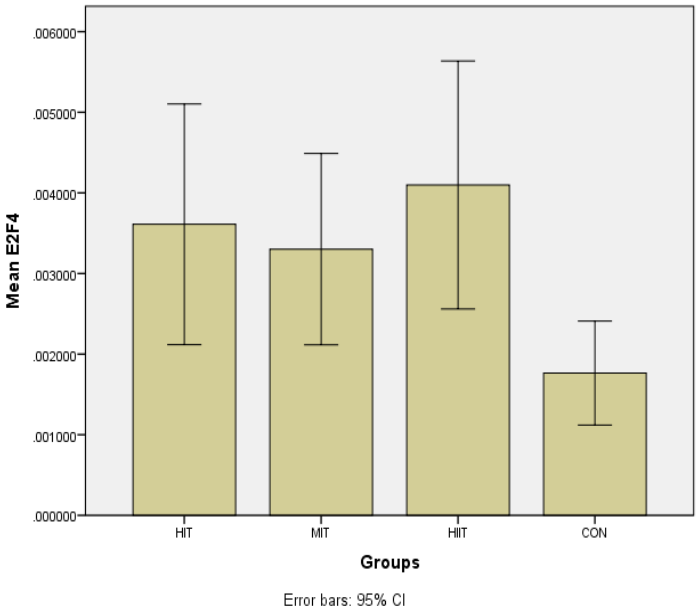
جدول ۲- میانگین و انحراف معیار وزن در گروه‌های مختلف تحقیق

گروه‌ها	CO	MIT	HIT	HIIT
میانگین وزنی (گرم)	۳۱۲/۸±۲۵/۸	۳۱۳ /۷±۲۸/۶	۳۱۰/۳±۳۱/۴	۲۹۵/۶±۲۷/۲



شکل ۱- تغییرات بیان ژن E2F1 در بافت کبد رت‌های نر ویستار در گروه‌های پژوهش

گروه HIIT: تمرین هوازی تناوبی شدید، گروه HIT: تمرین هوازی تداومی شدید، گروه MIT: تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط، گروه Co: کنترل.



شکل ۲- تغییرات بیان ژن E2F4 در بافت در بافت کبد رت‌های نر ویستار

تحقیق، تفاوت آماری معناداری وجود دارد (P<۰/۰۰۱). مقایسه بین گروهی با آزمون تعقیبی در شکل شماره ۲ نشان داد که اختلاف معنی‌داری میان گروه‌های HIT و گروه‌های MIT، HIIT و کنترل وجود ندارد (به ترتیب P= ۰/۹۷۷، P= ۰/۹۱۷، P= ۰/۰۹۳). بررسی آزمون تعقیبی در گروه‌های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن E2F4 میان گروه‌های MIT و گروه‌های HIT، HIIT و کنترل وجود ندارد (به ترتیب P= ۰/۹۷۷، P= ۰/۷۲۱، P= ۰/۲۰۲). از سویی دیگر اختلاف معنی‌داری در بیان ژن E2F4 میان گروه HIIT و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

گروه‌های HIT و MIT وجود ندارد (به ترتیب ۰/۹۱۷ =P، ۰/۷۲۱ =P). با این حال تفاوت معنی‌داری بین گروه HIIT نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (به ترتیب ۰/۰۲۲=P). به طوری که در گروه HIIT به میزان ۰/۰۰۲۳۳۴ واحد نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است.

بحث

براساس یافته‌های حاصل از تحقیق ما مشخص شد که که تفاوت معنی‌داری در بیان ژن E2F1 در بافت کبد رت‌های نر ویستار میان گروه‌های MIT و HIT نسبت به گروه HIIT وجود ندارد. در حالی که میان گروه های HIIT و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P≤۰/۰۰۱). فاکتور رونویسی E2F1 یک پروتئین است که در انسان توسط ژن «E2F1» کُدگذاری می‌شود و عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های E2F است. این پروتئین‌ها، فاکتورهای رونویسی هستند و نقش مهم و حساسی در کنترل چرخه سلول و عملکرد ژن سرکوب‌گر تومور دارند. پروتئین E2F1 ترجیحاً به شیوه وابسته به چرخه سلول، به پروتئین رتینوبلاستوما متصل می‌شود (۲۵). علاوه بر آن، این پروتئین رشد سلولی و همچنین به عنوان یکی دیگر از ژن‌های کنترل کننده تقسیم سلولی به حساب می‌آید. بدین صورت که با تغییرات مربوط به بیان این ژن در بافت‌های مختلف از قبیل کبد، بیضه، در سطح وسیعی تقسیمات سلولی سلول‌ها دچار تغییر می‌گردد (۱۷). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که E2F1 می‌تواند روند آپوپتوز سلولی را در سلول‌های بافت‌های مختلفی را کنترل و مهار کند. با افزایش بیان این ژن در بافت کبد و حتی ریه و یا بیضه بدلیل آسیب‌های وارد شده بر DNAی سلولی ممکن است بتواند با همکاری و واسطه با پروتئین کینازهای وابسته به Cyclin روند آپوپتوز را القاء کند (۲۶). البته قبل ذکر است که میزان بیان این ژن به تحریک گیرنده‌های استروژنی ارتباط دارد و اثرات بیان ژن E2F1 به همراه پروتئین‌های کینازی وابسته به Cyclinها در سلول‌ها اتفاق می‌افتد لذا فعالیت بدنی با توجه به خاصیت تحریک استرژن‌ها در بدن می‌تواند در سطح قابل توجهی گیرنده‌های استروژنی را تحریک کرده و به نوبه‌ی خود منجر به تغییر میزان بیان ژن E2F1 گردد (۲۷). گیرنده‌های ER-α زیر خانواده گیرنده‌های استروئیدی هستند که بر روی هسته قرار دارند. B17 استرادیول به عنوان مناسب ترین لیگاند این گیرنده‌ها به حساب می‌رود. این در حالی است که سایر ترکیبات که از لحاظ ساختاری شبیه به B17 استروژن هستند نیز می‌توانند با استروژن رقابت نموده و به این گیرنده‌ها متصل شوند. این گیرنده‌ها در غیاب ترکیبات استروژنیک به فرم غیر فعال دیده می‌شوند و در صورت اتصال لیگاند به این گیرنده‌ها فرایند همودیمریزه شدن در آنها ایجاد می‌شود که در نهایت از چاپرون‌های خود جدا شده و بر روی DNAی ژنوم سلول هدف بیان ژن مشخصی را القاء می‌نمایند (۲۸). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که استرادیول طبیعی می‌تواند سیکل تقسیم سلولی را تنظیم نماید. زیرا که سنتز پروتئین‌های تنظیم‌کننده میتوز در سلول بالاخص در فازهای G1 و S به میزان زیادی به سطح استرادیول سرمی وابسته می‌باشد. اولین ژنی که با تحریک استرادیول بیان می‌شود پروتواونکوژن C-myc می‌باشد که بیان پروتئین‌های وابسته به Cyclin را افزایش می‌دهد. این فاز به نوبه خود فازهای مختلف تقسیم میتوزی را کنترل می‌نماید. ترکیبات آگونیست گیرنده‌های استروژنی می‌تواند بیان E2F1 را افزایش دهد که به نوبه خود قادر خواهد بود تا فازهای تقسیم سلولی را تحت شعاع قرار دهند (۲۵). نکته اخیر از این لحاظ مهم می‌باشد که افزایش تقسیم سلولی در سلول‌های ژرمینال قادر خواهد بود تا روند تقسیم طبیعی را به سمت توموری شدن هدایت نماید. مکانیسمی که E2F1 می‌تواند با کاهش بیان مهارکننده‌های تولید Cyclin D1 مانند P21 و P27 القا نماید (۲۸). E2F1 به عنوان یکی از تنظیم-کننده‌های سیکل سلولی که در کنترل آپوپتوز نقش دارد. این نکته به خوبی مشخص گردیده است که بیان بیش از حد E2F1 سبب افزایش آپوپتوز سلول‌ها می-شود. این در حالی است که کاهش در بیان ژن E2F1 قادر است تا روند آپوپتوز را با بالا بردن میزان بیان تحریک کننده‌های آپوپتوزی و یا با القاء تغییر در فعالیت تنظیم‌کننده فازهای تقسیم سلولی افزایش دهد (۱۷). با توجه به اینکه آپوپتوز وابسته به E2F1 اغلب بعد از آسیب غیر قابل جبران DNA آغاز می‌شود، می توان گفت افزایش قابل توجه در آسیب وارده به DNA در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

گروه‌هایی که تمرینی را دریافت کرده بودند منجر به افزایش بیان E2F1 می‌شود. با تکیه بر این مطالب می‌توان نتیجه گرفت که تمرین در با شدت شدید باعث افزایش آسیب وارده به DNA می‌شود که آن نیز به نوبه خود منجر به افزایش بیان E2F1 می‌شود (۱۵). این اثر مشابه حالتی است که B17 استرادیول نشان می‌دهد. بنابراین بیان بیش از حد E2F1 باعث افزایش آپوپتوز می‌شود، در حالی‌که در بالا و پایین تمرین، کاهش بیان E2F1 منجر به آپوپتوز شدید می‌شود. بنابراین تمرین می‌تواند در شدت‌های متفاوت اثرات ضد و نقیضی داشته باشد. E2F1 بعد از ترجمه می‌تواند از طریق فسفریلاسیون و استیلاسیون دچار تغییر شده و پایدارترشود. در این راستا، می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که افزایش بیان E2F1 و تغییر در ساختار آن افزایش پایداری آن متعاقب افزایش آسیب DNA در گروه‌های دریافت‌کننده فعالیت بدنی با شدت بالاتر است (۱۹).

همچنین نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری میان گروه‌های HIT و گروه‌های MIT، HIIT و کنترل وجود ندارد. بررسی آزمون تعقیبی در گروه‌های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن E2F4 میان گروه‌هایMIT و گروه‌های HIT، HIIT و کنترل وجود ندارد از سویی دیگر اختلاف معنی‌داری در بیان ژن E2F4 میان گروه HIIT و گروه‌های HIT و MIT وجود ندارد. با این حال تفاوت معنی‌داری بین گروه HIIT نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. E2F4 یکی دیگر از اعضای خانواده فاکتورهای رونویسی E2F است که عملکرد آن متضاد E2F1 است که نقش مهار عملکرد ژنتیکی ژن‌های محرک رشد مثل هم‌خانواده‌های خودش مانند E2F1 را بر عهده دارد (۲۲). ژن‌های این پروتئین بر روی کروموزوم ۸ موش واقع شده است. پروتئین این ژن با اتصال به DNA باعث مهار چرخه سلولی می‌شود که با اتصال به پروتئین‌های سایکلین باعث تنظیم چرخه سلولی می‌شود یکی از پروتئین‌های مهمی که در عملکرد مهار سلولی با این پروتئین همکاری می‌کند RB پروتئین رتینوبلاستوم است که نقش مهمی در حفاظت از چکئوینت‌های چرخه سلولی را به سلول‌های بدن می‌دهد (۲۱). این پروتئین شامل چندین زیرزنجیره حفظ شده طی تکامل می‌باشد که توانایی اتصال به DNA به توالی حفاظت شده TTTCCCGCمتصل می‌شود. رونوشت این پروتئین بعد از خروج از هسته و ترجمه در سیتوپلاسم دچار فسفوریلیشن و متیلیشن می‌شود و دوباره به هسته بر می‌گردد و در آنجا تغییرات صورت گرفته باعث پایداری این ملکول در هسته می‌شود تا اتصال پایدری که باعث تنظیم حدود ۳۰ درصد از ژن‌های بدن می‌شود که در نهایت توقف چرخه سلولی و تغییرات تمایزی را شامل می شود.طی تیمار هایی که در آن تنش زیادی به سلول وارد می‌شود چرخه سلولی مهار شده و مسیرهای ژنتیکی در جهت عکس استراحت عمل می‌کنند (۲۹). این تغییرات بر روی ژن E2F4 باعث افزایش آن نسبت به کنترل می‌شود که در نتیجه باعث مهار چرخه سلولی و ورود به فاز آرامش می‌شود (۲۵).

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مشاهده شده در این تحقیق مشخص شده است که اجرای فعالیت بدنی منظم به خصوص تمرینات تناوبی با شدت‌های مختلف باعث عملکرد بهتر بافت کبد و رشد عضله اسکلتی می‌شود لذا توصیه می‌شود که ین تحقیق بر روی نمونه انسانی صورت گیرد تا از نتایج حاصل از آن بتوان برای بهبود عملکرد بافت کبد استفاده نمود. به طور کلی نتایج نشان داد که بین ۳ شیوه MIT، HIT و HIIT بر بیان ژن E2F1 و E2F4 در بافت کبد رت‌های نر نژاد ویستار تفاوت معناداری وجود ندارد. ولیکن بین گروه‌های تمرینی با کنترل تفوات معنی‌داری وجود دارد.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه پیام‌نور مرکز کرج حاصل شده است و بدین وسیله از معاونت پژوهشی این دانشگاه که ما را در اجرای این طرح یاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, et al. Resistance training increases muscle strength and muscle size in

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

patients with liver cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 May;18(5):1179-1187. e6.

2. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpoor Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. Eur J Sport Sci. 2019 Aug;19(7):994-1003.

3. Morkane CM, Kearney O, Bruce DA, Melikian CN, Martin DS. An outpatient hospital-based exercise training program for patients with cirrhotic liver disease awaiting transplantation: a feasibility trial. Transplantation. 2020;104(1):97-103.

4. Draz RS, Serry ZM, Rahmy AF, El Bardesi Ms, Taha MM. Electroacupuncture Versus Aerobic Interval Training on Liver Functions in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver. J Altern Complement Med. 2020 Jan;26(1):51-57.

5. Smart NA, King N, McFarlane JR, Graham PL, Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2018 Jul;52(13):834-843.

6. Guilbaud T, Birnbaum DJ, Berdah S, Farges O, Berjot LB. Learning curve in laparoscopic liver resection, educational value of simulation and training programmes: a systematic review. World J Surg. 2019 Nov;43(11):2710-2719.

7. Holstege A. Erhöhte Leberwerte [Elevated liver enzymes]. Dtsch Med Wochenschr. 2016 Oct;141(22):1640-1646.

8. Iwanaga S, Hashida R, Takano Y, Bekki M, Nakano D, Omoto M, et al. Hybrid Training System Improves Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Pilot Study. Tohoku J Exp Med. 2020 Sep;252(1):23-32.

9. Wang H, Wang X, Xu L, Zhang J, Cao H. Integrated analysis of the E2F transcription factors across cancer types. Oncol Rep. 2020 Apr;43(4):1133-1146.

10. Cheng F, Su S, Zhu X, Jia X, Tian H, Zhai X, et al. Leptin promotes methionine adenosyltransferase 2A expression in hepatic stellate cells by the downregulation of E2F-4 via the β-catenin pathway. FASEB J. 2020 Apr;34(4):5578-5589.

11. Lai Q, Giralt A, Le May C, Zhang L, Cariou B, Denechaud P-D, et al. E2F1 inhibits circulating cholesterol clearance by regulating Pcsk9 expression in the liver. JCI insight. 2017;2(10).

12. Pan T-J, Li L-X, Zhang J-W, Yang Z-S, Shi D-M, Yang Y-K, et al. Antimetastatic effect of fucoidan-sargassum against liver cancer cell invadopodia formation via targeting integrin αvβ3 and mediating αVβ3/Src/E2F1 signaling. J Cancer. 2019 Aug 27;10(20):4777-4792.

13. Giralt A, Denechaud P-D, Lopez-Mejia IC, Delacuisine B, Blanchet E, Bonner C, et al. E2F1 promotes hepatic gluconeogenesis and contributes to hyperglycemia during diabetes. Mol Metab. 2018 May;11:104-112.

14. Yang W, Hao Y, Hou W, Fang X, Fang P, Jiang T, et al. Jieduan-Niwan Formula Reduces Liver Apoptosis in a Rat Model of Acute-on-Chronic Liver Failure by Regulating the E2F1-Mediated Intrinsic Apoptosis Pathway. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Nov 11;2019:8108503.

15. Denechaud P-D, Lopez-Mejia IC, Giralt A, Lai Q, Blanchet E, Delacuisine B, et al. E2F1 mediates sustained lipogenesis and contributes to hepatic steatosis. J Clin Invest. 2016 Jan;126(1):137-50.

16. Choiniere J, Wu J, Wang L. Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 Deficiency Results in Expedited Cellular Proliferation through E2F1-Mediated Increase of Cyclins. Mol Pharmacol. 2017 Mar;91(3):189-196.

17. Denechaud PD, Fajas L, Giralt A. E2F1, a Novel Regulator of Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Nov 10;8:311.

18. Liu Y, Song JW, Lin JY, Miao R, Zhong JC. Roles of MicroRNA-122 in Cardiovascular Fibrosis and Related Diseases. Cardiovasc Toxicol. 2020 Oct;20(5):463-473.

19. Hsu J, Sage J. Novel functions for the transcription factor E2F4 in development and disease. Cell Cycle. 2016 Dec;15(23):3183-3190.

20. Long X, Song K, Hu H, Tian Q, Wang W, Dong Q, et al. Long non-coding RNA GAS5 inhibits DDP-resistance and tumor progression of epithelial ovarian cancer via GAS5-E2F4-PARP1-MAPK axis. J Exp Clin Cancer Res. 2019 Aug 7;38(1):345.

21. Zhou C, Liu H-s, Wang F-w, Hu T, Liang Z-x, Lan N, et al. circCAMSAP1 promotes tumor growth in colorectal cancer via the miR-328-5p/E2F1 axis. Mol Ther. 2020 Mar 4;28(3):914-928.

22. Hsu J, Arand J, Chaikovsky A, Mooney NA, Demeter J, Brison CM, et al. E2F4 regulates transcriptional activation in mouse embryonic stem cells independently of the RB family. Nat Commun. 2019 Jul 3;10(1):2939.

23. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. Sports Med. 2001;31(15):1033-62.

24. Shahmohammadi HA, Hosseini SA, Hajiani E, Malehi AS, Alipour M. Effects of green coffee bean extract supplementation on patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. Hepat Mon. 2017;17(4):e12299.

25. Burdova K, Yang H, Faedda R, Hume S, Chauhan J, Ebner D, et al. E2F1 proteolysis via SCF-cyclin F underlies synthetic lethality between cyclin F loss and Chk1 inhibition. EMBO J. 2019 Oct 15;38(20):e101443.

26. Dassanayaka S, Brittian KR, Jurkovic A,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]

Higgins LA, Audam TN, Long BW, et al. E2f1 deletion attenuates infarct-induced ventricular remodeling without affecting O-GlcNAcylation. Basic Res Cardiol. 2019 May 31;114(4):28.

27. Wang T, Chen X, Qiao W, Kong L, Sun D, Li Z. Transcription factor E2F1 promotes EMT by regulating ZEB2 in small cell lung cancer. BMC cancer. 2017;17(1):719.

28. Rodriguez-Bravo V, Pippa R, Song W-M, Carceles-Cordon M, Dominguez-Andres A, Fujiwara N, et al. Nuclear pores promote lethal prostate cancer by increasing POM121-driven E2F1, MYC, and AR nuclear import. Cell. 2018;174(5):1200-15. e20.

29. Mori M, Hazan R, Danielian PS, Mahoney JE, Li H, Lu J, et al. Cytoplasmic E2f4 forms organizing centres for initiation of centriole amplification during multiciliogenesis. Nat Commun. 2017 Jul 4;8:15857.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1401.29.1.3.4]