اثر تمرین هوازی تداومی و بر بیان ژنهای UCP1و PGC1a بافت چربی قهوه ایی در موش های صحرایی نر چاق

سروناز علی عسگری[۱]، محمد علی آذربایجانی[۱]، سیروان آتشک[۲]، مقصود پیری[۱]، صالح رحمتی[۳]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران

۲-گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مهاباد، دانشگاه آزاد اسلامی، مهاباد ، ایران

۳-گروه تربیت بدنی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس ، ایران

***نویسنده مسئول: دکتر**

تهران، انتهای بلوار ارتش، سوهانک، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

e-mail:m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

چکیده

توسعه چاقی به واسطه افزایش دریافت انرژی به ویژه تغذیه پرچرب در سال های اخیر به عنوان یکی از اصلی ترین مشکلات تهدید کننده سلامتی مورد توجه قرار گرفته است. بافت چربی قهوه ای نقش بسیار مهمی در پاتوژنز چاقی دارد. بااین وجود اثر تمرینات هوازی بر این بافت کمتر مورد توجه قرار گرفته است. بر این اساس هدف مطالعه حاضر تعیین اثر اثر تمرین هوازی تداومی و بر بیان ژنهای UCP1و PGC1a بافت چربی قهوه ایی در موش های صحرایی نر چاق بود.

در یک مطالعه تجربی ۱۸ سر موش صحرای به عنوان آزمودنی انتخاب و به صورت تصادفی به سه گروه کنترل- تغذیه با غذای نرمال، کنترل –تغذیه با غذای پرچرب و تغذیه با غذای پرچرب و تمرین هوازی تقسیم شدند. گروههای تغذیه با غذای پرچرب به مدت هشت هفته غذای پرچرب دریافت نمودند. تمرین هوازی نیز شامل چهار هفته دویدن روی ترید میل ویژه جوندگان بود. بیان ژن های UCP1و PGC1a بافت چربی قهوه ایی به روش Real Time PCR مورد سنجش قرار گرفت. نتایج نشان داد تغذیه با غذای پرچرب موجب کاهش معنادار بیان ژن های (P=0.002)UCP1و (P=0.001)PGC1a بافت چربی قهوه ایی شد. تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن های (P=0.040)UCP1و (P=0.040) PGC1a بافت چربی قهوه ایی شد.

بر اساس یافته های به دست آمده از این مطالعه نتیجه گیری می شود تمرین هوازی به واسطه افزایش بیان زن های مسیر سیگنالینگ بیوژنز میتوکندریایی و ترموژنز بافت چربی قهوه ای ، عوارض متابولیک ناشی از تغذیه با غذای پرچرب را کاهش می دهد. لذا انجام این تمرینات در شرایط تغذیه با غذای پرچرب توصیه می گردد.

واژه های کلیدی: بیوژنز میتوکندریایی، ترموژنز، تمرین هوازی

The effect of continuous aerobic exercise on the expression of UCP1 and PGC1a genes in brown adipose tissue in obese male rats.

Sarvenaz Aliaskari[1],Mohammad Ali Azarbayjani[1], Sirvan Atashak[2], Maghsoud peeri[1], Saleh Rahmati[3]

1- Department of exercise physiology, Central, Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran.Iran

2- Department of exercise physiology, Mahabad Branch, Islamic Azad University, Mahabad.Iran

3-Department of Physical Education, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran.

The development of obesity due to the increase in energy intake, especially high-fat diet, has been considered as one of the main health-threatening problems in recent years. Brown adipose tissue plays a very important role in the pathogenesis of obesity. However, the effect of aerobic exercises on this tissue has received less attention. Based on this, the aim of the present study was to determine the effect of continuous aerobic exercise on the expression of UCP1 and PGC1a genes in brown adipose tissue in obese male rats. In an experimental study, 18 male rats were selected as subjects and randomly divided into three groups: control-fed with normal food, control-fed with high-fat food, and fed with high-fat diet and continuous aerobic exercise. The groups fed with high-fat diet received high-fat diet for eight weeks. Continuous aerobic exercise also included four weeks of running on a rodent treadmill. The expression of UCP1 and PGC1a genes in brown adipose tissue was measured by Real Time PCR method. The results showed that feeding with high-fat diet caused a significant decrease in the expression of UCP1 (P=0.002) and PGC1a (P=0.001) genes in brown adipose tissue. Continuous aerobic exercise increased the expression of UCP1 (P=0.040) and PGC1a (P=0.040) genes in brown fat tissue. Based on the findings of this study, it can be concluded that continuous aerobic exercise reduces the metabolic side effects of eating high-fat diet by increasing the expression of mitochondrial biogenesis and thermogenesis of brown adipose tissue. Therefore, it is recommended to perform these exercises while eating high-fat diet.

Keywords: Mitochondrial biogenesis, thermogenesis, aerobic exercise

مقدمه

همه گیر اضافه وزن و چاقی در سراسر جهان مورد توجه قابل توجهی قرار گرفته به گونه ای که شیوع چاقی در دو دهه گذشته به طور قابل توجهی افزایش یافته و در ایالات متحده و به سطح اپیدمی رسیده است(۱). چاقی با بسیاری از عوامل خطر قلبی عروقی، از جمله سندرم

متابولیک، فشار خون بالا، دیابت نوع ۲ و دیس لیپیدمی مرتبط است(۲). بر این اساس توجه بسیاری از پژوهشگران به مطالعه در خصوص عوامل اثر گذار بر ابتلا به چاقی و درمان آن متمرکز شده است. به خوبی مشخص شده مکانیسم های مولکولی گوناگونی در سطح سلول موجب توسعه چاقی می شود. نتایج مطالعات اخیر نقش بافت چربی قهوه ای[1] در توسعه و مهار چاقی را نشان داده اند. بافت چربی قهوه ای به تدریج به یک هدف درمانی جذاب برای پیشگیری و معکوس کردن چاقی تبدیل شده است(۳). بافت چربی قهوه ای اسیدهای چرب را برای تولید گرما اکسید نموده تا به واسطه تولید حرارت از بدن در برابر سرما محافظت نماید. شواهد نشان می دهد بافت چربی قهوه ای می تواند تری گلسیرید ها را جذب نموده و هیپرلیپیدمی را اصلاح کرد و اثرات مضر مقاومت به انسولین را بهبود بخشید. در نتیجه، فعالیت بافت چربی قهوه ای یک رویکرد درمانی برای کاهش غلظت تری گلیسیرید بالا و مهار چاقی باشد(۴). بافت چربی قهوه ای به دلیل داشتن مقادیر بالایی از پروتئین پروتئین جداکننده ۱[2] (UCP1) تنفس میتوکندری را از سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP) جدا نموده، نشت پروتون را در غشای داخلی میتوکندری افزایش داده و نیروی محرکه پروتون را به عنوان گرما آزاد می کند. در این شرایط به دلیل مهار ATP سنتاز، تولید ATP کاهش یافته و انرژی به شکل حرارت آزاد می گردد در نتیجه مقادیر قابل توجهی از اسیدهای چرب به حرارت تبدیل شده و موجب کنترل چاقی می گردد(۵). عملکرد گرمازایی سلول های چربی قهوه ای در شرایط چاقی با اختلال مواجه شده و ظرفیت این بافت برای اکسیداسیون اسیدهای چرب و دفع انرژی مازاد به صورت حرارت را کاهش داده و به دنبال آن توسعه چاقی را به همراه دارد(۶).همانطور که اشاره شد بافت چربی قهوه ای یک بافت ترموژنیک بوده که در تولید گرما و مصرف انرژی و به دنبال آن کنترل توده چربی نقش به سزایی دارد(۷). فعالیت های بدنی منظم یک فعالیت ترموژنیک بوده که منجر به افزایش دمای عضلات اسکلتی و دمای مرکزی بدن می شود(۸). بافت چربی قهوه ای عمدتا توسط سیستم عصبی سمپاتیک[3] (SNS) تنظیم می شود. عصب دهی سیستم عصبی سمپاتیک در بافت چربی قهوه ای برای آزادسازی سریع لیپیدها برای تامین انرژی سریع و فعال شدن سریع گرمازایی مورد نیاز است(۹) . شواهد نشان می دهد در شرایط چاقی و تغذیه با غذای پرچرب علملکرد سلول های چربی قهوه ای دچار اختلال شده و در نتیجه اختلالات متابولیک در بدن توسعه می یابد(۱۰،۱۱). از آنجاییکه تمرینات هوازی منظم از مهمترین راهکارها برای کاهش عوارض ناشی از چاقی می باشد، شواهد نشان می دهد این تمرینات به واسطه اثر گذاری بر مسیرهای مولکولی متعدد چه در سطح بافت چربی قهوه ای و چه در سطح سیستمیک می تواند عوارض منفی چاقی در بافت چربی قهوه ای را کنترل نماید. در این راستا گزارش شده فعالیت های بدنی منظم بسته به شدت و مدت سیستم عصبی سمپاتیک و آزادسازی کاتکول آمین را تحریک می نمایید(۱۲). بنابراین فعالیت های بدنی منظم بافت چربی قهوه ای را از طریق افزایش فعال سازی سیستم عصبی سمپاتیک سلول چربی قهوه ای را تحریک نموده وموجب افزایش بیان UCP1 و دیگرگیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم گاما کواکتیواتور ۱- آلفا(PGC1α) شده و به دنبال آن هم بیوژنز میتوکندری و ترموژنز را افزایش می دهد(۱۳،۱۴). با این وجود تمرکز اصلی مطالعات بر اثر تمرینات هوازی بر بافت چربی سفید بوده و مطالعات کمتر اثر این تمرینات را بر بافت چربی قهوه ای در شرایط چاقی مورد بررسی قرار داده اند. لذا هدف مطالعه حاضر تدوین اثر اثر تمرین هوازی تداومی و بر بیان ژنهای UCP1و PGC1a بافت چربی قهوه ایی در موش های صحرای نرچاق می باشد.

روش شناسی

آزمودنی ها

جامعه آماری مطالعه حاضر را تمامی رتهای نر بالغ نژاد ویستار ۱۲ هفته ای در دامنه وزنی ۱۸۰تا ۲۰۰ گرم موجود در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی تشکیل داد. هجده سر رت به صورت تصادفی به ۳ گروه ۶ تایی شامل ۱- گروه کنترل لاغر، ۲ گروه کنترل چاق و۳- گروه چاق تمرین هوازی تداومی تقسیم شدند. تمامی رت ها تحت شرایط استاندارد آزمایشگاهی در قفس هایی از جنس پلی کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو به ابعاد(۱۵×۴۲×۲۶/۵)، دمای (۲۲- ۲۰) درجه سانتی گراد، رطوبت(۵۵ درصد) و دسترسی آزاد به آب (بطری ۳۰۰ میلی لیتری شفاف و مدرج با قابلیت اتوکلاو و همراه با کلاهک ۱ سانتی متری از جنس استنلس استیل بدون رزوه) با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی/ روشنایی نگهداری شد . تمام اصول کار روی حیوانات آزمایشگاهی مصوب وزارت بهداشت جمهوری اسلامی در این مطالعه رعایت شد.

---

[1] -Brown adipose tissue
[2] -uncoupling protein 1
[3] - Sympathetic nervous system

نحوه ایجاد چاقی

در مطالعه حاضر جهت ایجاد چاقی از پروتکل ارائه شده توسط اودک و همکاران(۲۰۲۰) استفاده شد(۱۵). بر اساس این پروتکل رتهای گروه کنترل لاغر به مدت هشت هفته از غذای استاندارد ویژه حیوانات آزمایشگاهی به صورت پلت (شرکت بهپرور، کرج، ایران) شامل۳/۵-۴/۵٪ چربی ،۴- ۴/۵٪فیبر ۱۹/۵-۲۰/۵۰پروتئین خام و انرژی ۱۶/۱۶-۱۷ میلی ژول به ازای هرکیلوگرم استفاده کردند وجهت ایجاد چاقی به این رژیم غذای ۲۰٪ روغن پالم، ۱/۵٪ کلسترول و ۰/۲۵٪ اسید کولیک اضافه شد.

برنامه تمرین هوازی تداومی

جهت انجام تمرین هوازی تمرین تداومی در این مطالعه از ترید میل موتور دار ویژه جوندگان استفاده شد. برنامه تمرین هوازی مورد استفاده در این مطالعه قبلا مورد تایید قرار گرفته بود(۱۶). بر اساس دستورالعمل تمرین، ابتدا رتها به مدت دو هفته قبل از شروع برنامه تمرین اصلی با نحوه دویدن روی ترید میل آشنا شدند. پس از سازگاری با دویدن روی ترید میل ، رتها به مدت چهار هفته و هفته ای پنج جلسه به تمرین پرداختند. از اصل اضافه بار در این مطالعه استفاده شد و سرعت نوارگردان از ۱۶ متر در دقیقه با شیب ۰ درجه در هفته اول به ۲۷ متر در دقیقه با شیب ۰ درجه در هفته چهارم (۳,۵ متر در دقیقه افزایش در هفته) افزایش یافت.

بافت برداری و سنجش بیان ژن های UCP1و PGC1a بافت چربی قهوه ای

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرین هوازی تداومی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، رتها با استفاده از مخلوطی از۲/۷ میلی لیتر زایلازین (Rompun® 2%, Bayer, Puteaux, France)و ۱۰ میلی لیتر کتامین (Imalgène® 1000, Merial, Lyon, France)در دوز ۱۰۰µL/100g. گرم وزن بدن بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل وقفسه سینه شکافته و از بطن چپ خون گیری به عمل آمد تا موجب آسان کشی رتها شود. پس از مرگ حیوان، بافت چربی قهوه ای از ناحیه بین دو کتف[۴] برداشته شد(۱۷). نمونه‌های بافت چربی قهوه ای در سالین بافر فسفات سرد (۱۰ درصد وزنی بر حجم) برای اندازه‌گیری بیان ژن های مورد مطالعه همگن شدند. بیان ژن های **UCP1و PGC1a با روش** Real-time PCR مورد اندازه گیری قرار گرفتند. تمامی پرایمرها با نرم افزار Allele IDv7.8 طراحی شده و از ژن بتا اکتین به عنوان ژن مرجع استفاده شد. میزان تغییر در بتا اکتین با فرمول $\Delta\Delta Ct-^{\wedge}۲$ اندازه گیری شد. پرایمرهای مورد استفاده برای سنجش بیان زن های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول۱- پرایمرهای مورد استفاده برای بیان ژن های UCP1و PGC1a بافت چربی قهوه ای

Gene name	Forward	Reverse
PGC1a	AACAAGCACTTCGGTCATCC	CTTCGCTGTCATCAAACAGG
UCP1	GCC TCT ACG ATA CGG TCC AA	CTG ACC TTC ACC ACC TCT GT
GAPDH	AACCCATCACCATCTTCCAG	CCAGTAGACTCCACGACATAC

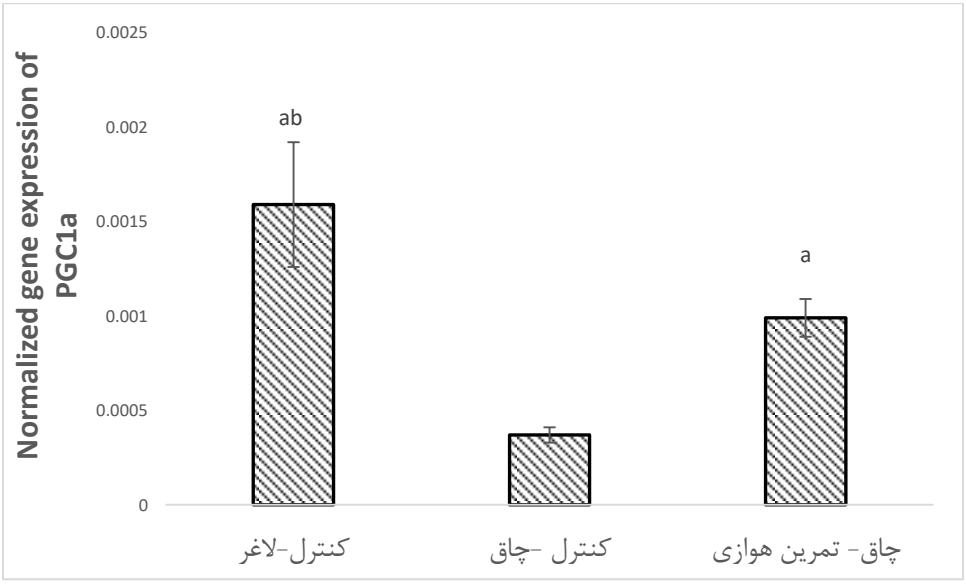
مدل آماری

4 - Interscapular

تمام اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد ارائه شدند. جهت تعیین اثر چاقی و تمرین هوازی بر بیان ژن های UCP1 و PGC1a، از تحلیل یک راهه واریانس استفاده شد. در صورت معنادار شدن این آزمون ، جهت تعیین محل تفاوت از آزمون پیگیری توکی استفاده شد. سطح معنی داری برای تمام محاسبات P=0.05 در نظر گرفته شد.

نتایج

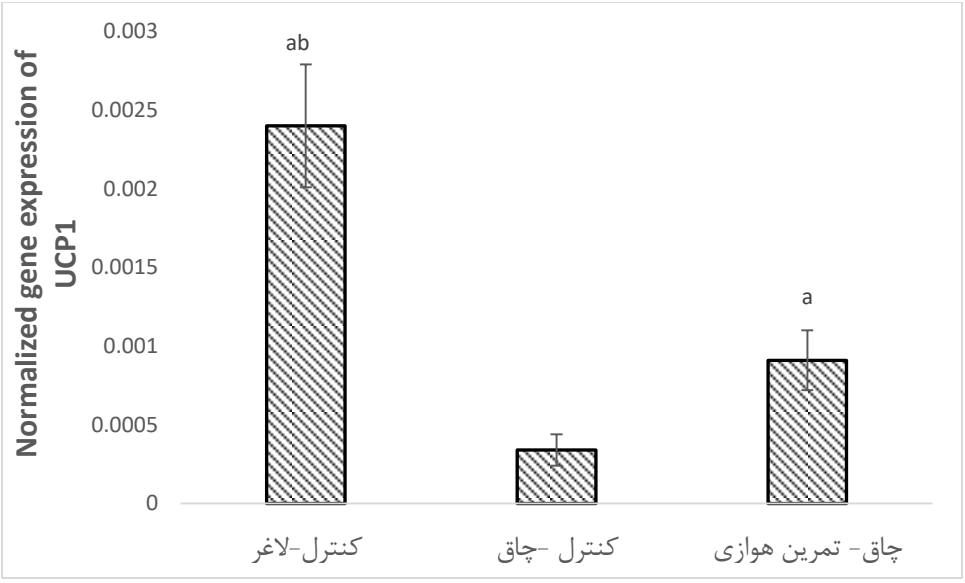
تفاوت معناداری در بیان ژن PGC1a بین گروههای مطالعه مشاهده شد($F_{2,17}$=24.39,P=0.001,η=765) . بیان این ژن در گروه کنترل لاغر به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل چاق بود(P=0.001). مقایسه بیان این ژن بین گروه چاق- تمرین هوازی و چاق-کنترل نشان داد تمرین هوازی موجب افزایش معنادار بیان ژن PGC1a شد(P=0.006)، با این وجود به طور معناداری کمتر از گروه کنترل لاغر بود(P=0.009).تغییرات بیان ژن PGC1a در گروههای مورد مطالعه در شکل۱ ارائه شده است.



شکل۱- تغییرات بیان ژن PGC1a بین گروههای مورد مطالعه. aنشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل-چاق. b نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه چاق-تمرین هوازی. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

بیان ژن UCP1 بین گروههای مورد مطالعه از تفاوت معناداری برخوردار بود($F_{2,17}$=9.36,P=0.002,η=0.555) .

بیان ژن UCP1 در گروه کنترل لاغر به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل-چاق بود(P=0.002). مقایسه بیان این ژن بین گروه چاق- تمرین هوازی و چاق-کنترل نشان داد تمرین هوازی موجب افزایش معنادار بیان ژن UCP1 شد(P=0.040)، با این وجود به طور معناداری کمتر از گروه کنترل لاغر بود(P=0.030).تغییرات بیان ژن UCP1 در گروههای مورد مطالعه در شکل2 ارائه شده است.



شکل2- تغییرات بیان ژن UCP1 بین گروههای مورد مطالعه. aنشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل–چاق. b نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه چاق–تمرین هوازی. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

بحث

اولین یافته مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن های PGC1a و UCP1 بافت چربی قهوه ای در آزمودنی های چاق به طور معناداری نسبت به آزمودنی های لاغر کمتر بود. کاهش بیان ژن های PGC1a و UCP1 بافت چربی به خوبی در شرایط چاقی گزارش شده است(۱۸،۱۱). چاقی محیطی و احشایی علت اصلی تولید گونه‌های اکسیژن فعال (R.O.S.) و التهاب مزمن است که هر دو از عوامل اصلی ایجاد سندرم متابولیک می باشد(۱۹). هم ROS و هم التهاب باعث کاهش بیان گیرنده فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم گاما کواکتیواتور ۱-آلفا (PGC-1α) می شود، که با اختلال عملکرد متابولیک و شرایط پاتوفیزیولوژیک بافت چربی سفید و قهوه ای همراه است. سطوح کاهش یافته PGC-1α با کاهش خواص آنتی اکسیدانی، فشار اکسایشی و مقاومت به انسولین، که ازویژگی های مهم چاقی می باشد، همراه است(۲۰). مطالعات انجام شده با آزمودنی های انسانی و حیوانی (موش نشان داده‌اند که کمبود PGC-1α منجر به چالش‌های متعددی می شود دلیل آن افزایش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن (R.O.S.) است(۲۲،۲۱). کاهش بیان PGC-1α با اختلال عملکرد متابولیک، التهاب و تغییر کنترل ردوکس هم در سطح بافت چربی و هم کنترل فشار اکسایشی سیتمیک مرتبط می باشد(۲۳). با توجه به نقش های بیولوژیک PGC-1α ، مشخص می گرددراین پروتئین یک هدف جذاب با مزایای درمانی بالقوه در چاقی و بیماری های قلبی است . مکانیسم احتمالی دیگری که برای توجیه کاهش بیان PGC1a در سلول های چربی قهوه ای در شرایط چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب پیشنهاد شده است، کاهش پاسخ سلول چربی قهوه ای به اپی نفرین می باشد. به خوبی مشخص شده اپی نفرین موجب افزایش بیان ژن های مسئول بیوژنز میتوکندریایی به ویژه PGC1a می باشد(۱۸). در سلول های چربی قهوه ای رت های تغذیه شده با غذای پرچرب القای اپی نفرین کاهش بسیار اندکی بر بیان ژن PGC1a در مقایسه با گروه کنترل ایجاد می نماید که نشان می دهد تغذیه با

چربی بالا، پاسخ گرمازایی سلول چربی قهوه ای به تحریک β-آدرنرژیک را سرکوب می کند. شواهد نشان می دهد تغذیه با غذای پرچرب بیان آدنیلات سایکلاز در سلول های چربی قهوه ای را که مسئول انتقال سیگنال تحریک بتا آدرنرژیک به این سلول بوده را مهار نموده و اثر بتا آدرنرژیک را بر بافت چربی قهوه ای کاهش می دهد(۲۴).از انجاییکه در مطالعه حاضر از روغن پالم برای القای چاقی استفاده شده و این روغن حاوی مقادیر قابل ملاحظه ای اسید استاریک می باشد، بر اساس نتایج مطالعه ShinوAjuwon (۲۰۱۸) که کاهش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای را پس از دریافت اسید استاریک گزارش نمودند(۱۸)، می توان نتیجه گرفت افزایش دریافت اسید استاریک به واسطه افزایش ROS و کاهش اثر گذاری بتا آدرنرژیک بر بافت چربی قهوه ای موجب کاهش بیان ژن PGC1a شده است. کاهش بیان ژن UCP1 بافت چربی قهوه ای در شرایط تغذیه با غذای پرچرب گزارش شده است(۲۵،۲۶). به خوبی مشخص شده در شرایط چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچربنفوذ ماکروفاژ های خانواده M1 به بافت چربی قهوه ای افزایش یافته و موجب افزایش تولید و رهایش واسطه های التهابی به ویژه TNf-a می شود(۲۶). بنابراین، TNFα مشتق شده از Mφ M1 به عنوان یک سیتوکین التهاب آور بالقوه عمل نموده که عملکرد سلول های چربی قهوه ای به ویژه ترموژنز را سرکوب می کند. نشان داده شده است که TNFα بیان UCP1 را در سلول های چربی قهوه ای جوندگان سرکوب می کند (۲۷،۲۸،۲۹،۳۰).

از طرف دیگر افزایش TNFα موجب توسعه آپوپتوز سلول چربی قهوه ای شده و سطح گیرنده β3-آدرنرژیک را کاهش می دهد، که برای فعال کردن عملکرد سلول چربی قهوه ای مهم است (۲۸). این مکانیسم می‌تواند در کاهش UCP1 وسایر ژن های درگیر در روند ترموژنز نقش داشته باشد. TNFα همچنین می تواند بر سیگنال دهی پایین دست گیرنده β3-آدرنرژیک تأثیر بگذارد. گزارش شده القای فورسکولین به عنوان یک پروموتر معمولی Ucp1 ناشی از فعال‌کننده آدنیلات سیکلاز، نیز توسط TNFα کاهش می‌یابد (۳۱). از آنجایی که آدنیلات سیکلاز پایین دست گیرنده های β-آدرنرژیک است، این می تواند نشان دهد که TNFα فعالیت و بیان پروموتر Ucp1 را حتی مستقل از سطوح گیرنده β-آدرنرژیک کاهش می دهد. درمطالعه حاضر تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن PGC1aشد. افزایش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای در رتهای تغذیه شده با غذای پرچرب پس از تمرینات هوازی گزارش شده است(۳۲). بافت چربی قهوه ای درصد کمی از کل توده چربی را نسبت به بافت چربی سفید تشکیل می دهد، اما از نظر متابولیکی بافتی بسیار فعال تر از بافت چربی سفید بوده و نقش عمده ای در مصرف انرژی و مقابله با چاقی و عوارض مرتبط با آن ایفا می کند. تمرینات هوازی مصرف انرژی را افزایش داده، بنابراین به طور غیر مستقیم موجب افزایش ترموژنز شده و به دنبال آن از توسعه چاقی جلوگیری نماید(۳۳). فعالیت بافت چربی قهوه ای توسط سیستم عصبی سمپاتیک کنترل می گردد. از آنجاییکه سیتم عصبی سمپاتیک در اثر تمرینات هوازی بسیار فعال می گردد، می توان تغییرات بافت چربی قهوه ای را بر اساس افزایش فعالیت سمپاتیک توجیه نمود. گزارش شده شش هفته دویدن روی نوار گردان موجب افزایش بیان ژن PGC1a در رت می شود. این نتایج موید این نکته است که تمرین هوازی می تواند به واسطه افزایش بیوژنز میتوکندریایی موجب توسعه ترموژنز و به دنبال آن کنترل چاقی گردد(۳۴). در مطالعه دیگر نیز تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای شد(۳۵). به خوبی مشخص شده تمرینات هوازی موجب بیوژنز

میتوکندری در عضلات اسکلتی می شود. با این حال، اثر تمرینات هوازی بر پویایی میتوکندری در BAT نسبتا ناشناخته است. شواهد نشان می دهد تمرین هوازی به واسطه افزایش نسبت pAMPK/AMPK و بیان SIRT1 در BAT موجب افزایش بیان PGC1α می شود. در واقع، SIRT1 موجب استیله شده PGC1α شده در حالی که AMPKفسفریله شدن PGC1α را به همراه داشته، که منجر به ارتقای بیوژنز میتوکندری می شود (۳۶). شواهد نشان می دهد افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و تنظیم مثبت گیرنده های بتا آدرنرژیک در سلول های چربی قهوه ای که در اثر تمرینات هوازی ایجاد می شود، یکی از مهمترین محرک های فعالسازی بیان ژن PGC1a می باشد(۳۷).از طرف دیگر کاهش گونه های فعال اکسیژن پس از تمرینات هوازی نیز یکی دیگر از مکانیسم های مطرح شده برای افزایش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای می باشد(۳۸).

یافته دیگر مطالعه حاضر افزایش بیان ژن UCP1 بافت چربی قهوه ای بود. گزار ش شده UCP1 نقشی اساسی در سازگاری متابولیکی BAT ناشی از تمرینات هوازی ایفا می کنند و اکسیداسیون سوبستراهای متابولیکی لازم برای حفظ گرمازایی افزایش‌یافته به منظور تولید گرما را افزایش می‌دهند (۳۹). گزارش شده کاهش واسطه های التهابی در گردش خون و همچنین در بافت چربی قهوه ای در اثر تمرینات هوازی منظم از اصلی ترین مکانیسم های افزایش بیان ژن UCP1 در این بافت می باشد(۴۰). مکانیسم دیگری که تمرینات هوازی موجب افزایش بیان ژن UCP1 بافت چربی قهوهای می شوند، افزایش بیان ژن PGC1a می باشد(۴۱). در مطالعه حاضر افزایش UCP1 با تغییرات PGC1a همسو بود که تایید کننده اثر تحریک کننده PGC1a بر بیان این ژن می باشد. از طرف دیگر تمرینات هوازی تولید و رهایش BDNF می شود. گزارش شده افزایش BDNF و آیرزین ناشی از تمرینات هوازی از مکانیسم های احتمالی افزایش UCP1 بافت چربی قهوه ای پس از تمرینات هوازی می باشد(۴۳،۴۲). بر این اساس رهایش BDNF و آیریزین از بافت‌های مختلف به ویژه عضله اسکلتی ممکن است به طور هم افزایی برای ترویج گرمازایی BAT و قهوه‌ای شدن سلول‌های چربی به واسطه افزایش بیان ژن های PGC1a و UCP1عمل کنند.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب به واسطه کاهش بیان ژن های درگیر در مسیر سیگنالینگ بیوژنز میتوکندریایی و ترموژنز، عملکرد بافت چربی قهوه ای را تضعیف نموده و اکسیداسیون اسیدهای چرب و به دنبال آن مصرف انرژی را کاهش می دهد. این تغییرات روند چاقی را توسعه داده و بروز اختلالات ناشی از چاقی را افزایش می دهد. تمرینات هوازی به واسطه کاهش التهاب، فشار اکسایشی ، تحریک بتا آدرنرژیک(سمپاتیک) و ترشح مایوکاین هایی مانند آیرزین و BDNF موجب افزایش بیان ژن های PGC1a و UCP1 شده و در نتیجه از تضعیف عملکرد ترموژنز که از اصلی ترین وظایف بافت چربی قهوه ای است می کاهد. در نتیجه می تواند از طریق افزایش مصرف انرژی از توسعه چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب کاسته و کمک به کنترل متابولیسم و وزن نماید. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر پیشنهاد می گردد،

در شرایط چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب، انجام تمرینات هوازی راهکاری موثر در کنترل متابولیک و عوارض چاقی می باشد.

تشکر و قدر دانی

مطالعه حاضر برگرفته از رساله دکتری دررشته فیزیولوزی ورزشی است که در گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه ازد اسلامی واحد تهران مرکزی به تصویب رسیده است. نویسندگان این مقاله از مسئولین آزمایشگاه بیوشیمی و ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، جهت همکاری های بی دریغشان در اجرای این مطالعه کمال تشکر و قدردانی خود را اعلام می نمایند.

منابع

1-Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;(360):1-8.
2-Kotsis V, Jordan J, Micic D, et al.. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. J Hypertens. 2018;36(7):1427-1440.
3- Liu X, Zhang Z, Song Y, Xie H, Dong M. An update on brown adipose tissue and obesity intervention: Function, regulation and therapeutic implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 11;13:1065263.
4-Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C, Eychmüller A, Gordts PL, Rinninger F, Bruegelmann K, Freund B, Nielsen P, Merkel M, Heeren J. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. Nat Med. 2011 Feb;17(2):200-5.
5-Mory G. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med. 2009;360(15):1518–25.
6-Joo JI, Yun JW. Gene expression profiling of adipose tissues in obesity susceptible and resistant rats under a high fat diet. Cell Physiol Biochem. 2011;27(3–4):327–40.
7-Rothwell NJ, Stock MJ, Effects of age on diet-induced thermogenesis and brown adipose tissue metabolism in the rat, Int. J. Obes 7 (6) (1983) 583–589.
8-Saugen E, Vøllestad NK, Nonlinear relationship between heat production and force during voluntary contractions in humans, J. Appl. Physiol. 79 (6) (1995) 2043–2049.
9- van Marken Lichtenbelt W, Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 15 (6) (2012) 547–552.
10- Lee JH, Park A, Oh KJ, Lee SC, Kim WK, Bae KH. The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases. Int J Mol Sci. 2019 Oct 4;20(19):4924.
11-Shen SH, Singh SP, Raffaele M, Waldman M, Hochhauser E, Ospino J, Arad M, Peterson SJ. Adipocyte-Specific Expression of PGC1α Promotes Adipocyte Browning and Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction in an HO-1-Dependent Fashion. Antioxidants (Basel). 2022 Jun 10;11(6):1147.
12- Zouhal H, et al., Catecholamines and the effects of exercise, training and gender, Sports Med 38 (5) (2008) 401–423.

13- Sanchez-Delgado G, et al., Role of exercise in the activation of brown adipose tissue, Ann. Nutr. Metab 67 (1) (2015) 21–32.
14- e Las Heras N, Klett-Mingo M, Ballesteros S, Martín-Fernández B, Escribano Ó, Blanco-Rivero J, Balfagón G, Hribal ML, Benito M, Lahera V, Gómez-Hernández A. Chronic Exercise Improves Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Brown Adipose Tissue. Front Physiol. 2018 Aug 17;9:1122.
15- Od-Ek P, Deenin W, Malakul W, Phoungpetchara I, Tunsophon S. Anti-obesity effect of *Carica papaya* in high-fat diet fed rats. Biomed Rep. 2020 Oct;13(4):30.
16- Nikbin S, Tajik A, Allahyari P, Matin G, Hoseini Roote SS, Barati E, Ayazi M, Karimi L, Dayani Yazdi F, Javadinejad N, Azarbayjani MA. Aerobic exercise and eugenol supplementation ameliorated liver injury induced by chlorpyrifos via modulation acetylcholinesterase activation and antioxidant defense. Environmental toxicology. 2020 Jul;35(7):783-93.

17- Aldiss P, Lewis JE, Boocock DJ, Miles AK, Bloor I, Ebling FJ, Budge H, Symonds ME. Interscapular and perivascular brown adipose tissue respond differently to a short-term high-fat diet. Nutrients. 2019 May 13;11(5):1065.
18- Shin S, Ajuwon KM. Effects of Diets Differing in Composition of 18-C Fatty Acids on Adipose Tissue Thermogenic Gene Expression in Mice Fed High-Fat Diets. Nutrients. 2018 Feb 23;10(2):256.
19-Chouchani E.T., Kazak L., Spiegelman B.M. Mitochondrial reactive oxygen species and adipose tissue thermogenesis: Bridging physiology and mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2017;292:16810–16816.
20- Chouchani E.T., Kazak L., Spiegelman B.M. Mitochondrial reactive oxygen species and adipose tissue thermogenesis: Bridging physiology and mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2017;292:16810–16816.
21- Kleiner S., Mepani R.J., Laznik D., Ye L., Jurczak M.J., Jornayvaz F.R., Estall J.L., Chatterjee B.D., Shulman G.I., Spiegelman B.M. Development of insulin resistance in mice lacking PGC-1alpha in adipose tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109:9635–9640.
22- Kong X., Banks A., Liu T., Kazak L., Rao R.R., Cohen P., Wang X., Yu S., Lo J.C., Tseng Y.H., et al. IRF4 is a key thermogenic transcriptional partner of PGC-1alpha. *Cell.* 2014;158:69–83.
23- Mouton A.J., Li X., Hall M.E., Hall J.E. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ. Res.* 2020;126:789–806.
24- Collins S., Daniel K.W., Petro A.E., Surwit R.S. Strain-specific response to β 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice. *Endocrinology.* 1997;138:405–413.
25- Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM, Sorianello E, Toneatto J, Becu-Villalobos D. Severe Hyperprolactinemia Promotes Brown Adipose Tissue Whitening and Aggravates High Fat Diet Induced Metabolic Imbalance. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 10;13:883092.
26- Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, Yeh YS, Kuwata H, Tomita K, Goto T, Takahashi N, Kawada T. Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2016 Apr 15;310(8):E676-E687.
27- Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Hidaka S, Tajima D, Kakuma T, Kurokawa M, Sakata T. Tumor necrosis factor-alpha regulates in vivo expression of the rat UCP family differentially. Biochim Biophys Acta 1436: 585–592, 1999.

28- Nisoli E, Briscini L, Giordano A, Tonello C, Wiesbrock SM, Uysal KT, Cinti S, Carruba MO, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor alpha mediates apoptosis of brown adipocytes and defective brown adipocyte function in obesity. Proc Natl Acad Sci USA 97: 8033–8038, 2000.

29- Porras A, Valladares A, Alvarez AM, Roncero C, Benito M. Differential role of PPAR gamma in the regulation of UCP-1 and adipogenesis by TNF-alpha in brown adipocytes. ***FEBS Lett* 520**: 58–62, 2002.

30- Romanatto T, Roman EA, Arruda AP, Denis RG, Solon C, Milanski M, Moraes JC, Bonfleur ML, Degasperi GR, Picardi PK, Hirabara S, Boschero AC, Curi R, Velloso LA. Deletion of tumor necrosis factor-alpha receptor 1 (TNFR1) protects against diet-induced obesity by means of increased thermogenesis. J Biol Chem 284: 36213–36222, 2009.

31- Sakamoto T, Takahashi N, Sawaragi Y, Naknukool S, Yu R, Goto T, Kawada T. Inflammation induced by RAW macrophages suppresses UCP1 mRNA induction via ERK activation in 10T1/2 adipocytes. Am J Physiol Cell Physiol 304: C729–C738, 2013.

32- Morton TL, Galior K, McGrath C, Wu X, Uzer G, Uzer GB, Sen B, Xie Z, Tyson D, Rubin J, Styner M. Exercise Increases and Browns Muscle Lipid in High-Fat Diet-Fed Mice. Front Endocrinol (Lausanne). 2016 Jun 30;7:80.

33- Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol.* (2014) 10:24–36.

34- De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, Cinti S, Cuppini R. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Jun;23(6):582-90.

35- de Las Heras N, Klett-Mingo M, Ballesteros S, Martín-Fernández B, Escribano Ó, Blanco-Rivero J, Balfagón G, Hribal ML, Benito M, Lahera V, Gómez-Hernández A. Chronic Exercise Improves Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Brown Adipose Tissue. Front Physiol. 2018 Aug 17;9:1122.

36- Dominy J. E., Jr., Lee Y., Gerhart-Hines Z., Puigserver P. (2010). Nutrient-dependent regulation of PGC-1alpha's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5. *Biochim. Biophys. Acta* 1804 1676–1683.

37- Zhu Y, Qi Z, Ding S. Exercise-Induced Adipose Tissue Thermogenesis and Browning: How to Explain the Conflicting Findings? Int J Mol Sci. 2022 Oct 28;23(21):13142.

38- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J, Drevon CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1α, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. FEBS J. 2014 Feb;281(3):739-49.

39- Ricquier D. (2006). Fundamental mechanisms of thermogenesis. *C. R. Biol.* 329 578–586.

40- Félix-Soriano E, Sáinz N, Gil-Iturbe E, Castilla-Madrigal R, Celay J, Fernández-Galilea M, Pejenaute Á, Lostao MP, Martínez-Climent JA, Moreno-Aliaga MJ. Differential

remodeling of subcutaneous white and interscapular brown adipose tissue by long-term exercise training in aged obese female mice. J Physiol Biochem. 2023 May;79(2):451-465.
41- Puigserver P., Spiegelman B. M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr. Rev.* 24 78–90.
42- Farshbaf M.J., Garasia S., Moussoki D.P.K., Mondal A.K., Cherkowsky D., Manal N., Alvina K. Hippocampal Injection of the Exercise-Induced Myokine Irisin Suppresses Acute Stress-Induced Neurobehavioral Impairment in a Sex-Dependent Manner. *Behav. Neurosci.* 2020;134:233–247.
43- Sleiman S.F., Henry J., Al-Haddad R., El H.L., Abou H.E., Stringer T., Ulja D., Karuppagounder S.S., Holson E.B., Ratan R.R., et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body beta-hydroxybutyrate. *Elife.* 2016;5:e15092.