اثر همزمان تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج ایرانی بر بیان ژن PGC-1α بافت کبد رت‌های ماده چاق نژاد ویستار

امیر حسام سلماسی فرد[۱]، محمد علی آذربایجانی*[۱]، فرهاد ریاضی راد[۲]، مقصود پیری[۱]، حسن متین همایی[۱]

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

۲. گروه ایمونولوژی پزشکی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

***نویسنده مسوول:** محمد علی آذربایجانی

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران، ایران.

تلفن: ۰۹۱۲۳۱۷۲۹۰۸

پست الکترونیکی : m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

چکیده

هدف: پژوهش حاضر به بررسی اثر همزمان تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج بر روی PGC-1α در بافت کبد رت‌های ماده ویستار چاق پرداخته است. روش‌ها: برای این پژوهش رت‌های نژاد ویستار به طور تصادفی در ۵ گروه ۶ تایی، کنترل سالم، چاق، چاق+تمرین هوازی، چاق+عصاره و چاق+تمرین هوازی+عصاره تقسیم شدند و پروتکل چاقی اعمال شد. تمرین هوازی بصورت ۵ روز در هفته به مدت ۳۰ دقیقه با شدت متوسط انجام شد. عصاره اتانولی پوست نارنج با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن رت‌ها بصورت گاواژ به مدت ۶ هفته صورت گرفت. ۴۸ ساعت بعد اتمام پروتکل‌ها رت‌ها قربانی شدند و بافت کبد خارج و بلافاصله در دمای ۸۰- منجمد شد. برای بیان ژن PGC-1α در بافت کبد از روش Real-Time PCR استفاده شد. برای تحلیل داده از آزمون t مستقل و تحلیل دو راهه واریانس ANOVA با نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰ با سطح معناداری p= ۰/۰۵ انجام شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد چاقی باعث کاهش معناداری در بیان ژن PGC-1α نسبت به گروه کنترل سالم شد(p=۰/۰۰۱). تفاوت معناداری بین گروه تمرین هوازی، تمرین هوازی+عصاره اتانولی پوست نارنج و عصاره اتانولی پوست نارنج با گروه چاق و کنترل سالم در بیان PGC-1α وجود داشت(p=۰/۰۰۱)، بیشترین بیان مربوط به گروه تمرین هوازی + عصاره اتانولی پوست نارنج بود. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به دست آمده از این پژوهش، تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج به واسطه افزایش بیان ژن PGC-1α می‌تواند آسیب‌های هپاتوسیتی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب و چاقی را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، پوست نارنج، PGC-1α، چاقی

Abstract

Objective: The present study investigated the simultaneous effect of aerobic training and bitter orange peel on PGC-1α in the liver tissue of obese female Wistar rats. Methods: For this study, Wistar rats were randomly divided into 5 groups of 6: healthy control, obese, obese+AT, obese+extract, and obese+AT+extract, and obesity protocol was applied. Aerobic training (AT) was done 5 days a week for 30 minutes with moderate intensity. Ethanol extract of bitter orange peel with a dose of 60 mg per kg of the rat's weight was administered by gavage for 6 weeks. The rats were sacrificed 48 hours after completing the protocols, and the liver tissue was removed and immediately frozen at -80. The real-time PCR method expressed the PGC-1α gene in liver tissue. For data analysis, independent t-tests and two-way analyses of variance ANOVA were performed using GraphPad Prism version 10 software with a significance level of p=0.05. Findings: The results showed that obesity caused a significant decrease in PGC-1α gene expression compared to the healthy control group (p=0.001). There was a significant difference in the expression of PGC-1α between the AT group, AT+bitter orange peel, and ethanol extract of orange peel with the obese group and healthy control (p=0.001); the highest expression was related to the group of AT+bitter orange peel ethanol extract. Conclusion: According to the research findings, aerobic training and the consumption of bitter orange can help reduce hepatocyte damage caused by a high-fat diet and obesity by enhancing the expression of the PGC-1α gene.

Keywords: aerobic training, orange peel, PGC-1α, obesity

مقدمه

تجمع بیش از حد چربی در آدیپوسیت ها منجر به ایجاد چاقی شده که اصلی ترین عامل اختلالات متابولیک می باشد(گریگ و شاو ۲۰۱۷). شیوع چاقی در سراسر جهان روند رو به رشدی داشته و آمارها نشان می‌دهد با توجه به سبک زندگی غیر فعال این بیماری در آینده نزدیک افزایش چشمگیری خواهد داشت(محمد و همکاران، ۲۰۱۸). این روند می‌تواند خطر ابتلا به بیماری های متعدد مانند دیابت نوع ۲ (T2D)، بیماری های قلبی عروقی، فشار خون بالا، بیماری کبد چرب غیر الکلی و برخی سرطان ها را افزایش می دهد(فونت-بوگاتا. ۲۰۱۶؛ ون. ۲۰۲۲). چاقی با التهاب مزمن خفیف همراه بوده و می‌تواند مسیرهای سیگنالی التهابی را فعال کند و موجب بروز بیماری ها مختلفی از جمله سرطان شود(ون و همکاران. ۲۰۲۲).

تمرینات هوازی (استقامتی) یک استراتژی درمانی و کمک درمانی برای بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیکی در انسان است(هاولی و همکاران. ۲۰۱۴) و در حال حاضر به عنوان یک درمان پیشگیرانه در بسیاری از شرایط مزمن رایج از جمله چاقی، سرطان و دیابت در نظر گرفته می شود(ملو و همکاران. ۲۰۲۱). نتایج پژوهش‌ها نشان می دهد تمرین هوازی می‌تواندبا اثرگذاری بربیان پروتئین های درگیر درروند های سلولی، دفاع آنتی اکسیدانی،میزان التهاب و متابولیسم کبد را تغییر دهد. این تغییرات می‌تواند شامل افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاهش سطح مالون دی آلدئید (MDA)، افزایش بیان سیگنالی آنتی اکسیدانی مانند Nrf2[1] و کاهش یا مهار فسفریله شدن مسیرهای سیگنالی التهابی مانند مسیر سیگنالی Jak2/STAT3 باشد. همچنین در موش‌های دیابتی، تمرین توانسته بود به طور معناداری سطوح سرمی ALT، AST، TNF-α، IL-6 و کلسترول و تری گلیسرید را کاهش دهد(سان و همکاران. ۲۰۲۳). از طرف دیگر گزارش شده پوست مرکبات به دلیل داشتن ترکیبات زیست فعال متعدد بر مسیرهای جذب روده ای چربی و متابولیسم آن اثر داشته و موجب کاهش چاقی در حیوانات چاق می شود(هو و همکاران. ۲۰۲۱). مطالعات انسانی نیز نشان داده اند پوست مرکبات در افراد بزرگسال دارای اضافه وزن و چاق سطوح کلسترول تام (TC) و تری گلیسیرید(TGs) خون را کاهش داده است(آسینی و همکاران. ۲۰۱۳). همچنین در موش‌های چاق جذب چربی روده‌ای را تنظیم کرده، لیپوژنز کبدی را کاهش داده و بتا اکسیداسیون کبدی را افزایش می دهند. از طرف دیگر بهبود مقاومت به انسولین، مهار چربی‌زایی و التهاب در بافت چربی نیز از اثرات مصرف پوست مرکبات می باشد(گو. ۲۰۱۶؛ کانگ. ۲۰۱۸).

[1] . Nuclear factor erythroid 2–related factor 2

عصاره پوست مرکبات غنی از پلی متوکسی فلاون‌ها (PMFs[1]) است که به عنوان یک عامل بهبود دهنده ویژگی‌های متابولیک شناخته شده است. فاکتورهای فعال زیستی موجود در پوست مرکبات خاصیت‌های ضد التهابی و ضد سرطانی دارند، نتایج مطالعه‌ای نشان داد عصاره مرکبات در موش‌های تغذیه شده با غذای پر چرب استئاتوز کبدی و علائم دیابت را کاهش و یا مهار می کند. همچنین این اثرات با فعال شدن AMPK[2] در بافت چربی و کبدی همراه بود(گو. ۲۰۱۶؛ سانگ. ۲۰۲۴).

فلاونوئیدها و نارینژنین موجود در عصاره پوست مرکبات دیس لیپیدمی را کاهش و تحمل گلوکز را بهبود داده‌اند. نارینژنین در اصل متابولیسم چربی را در کبد تغییر داده و غلظت تری گلیسیرید کبدی را تنظیم و بیان PGC-1α، CPT1a و SRERBF1c را در موش‌ها تعدیل می نماید(آسینی. ۲۰۱۵؛ آسینی و مولویلی. ۲۰۱۳).

گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم گاما کواکتیواتور ۱-آلفا (PGC-1α[3]) یک فاکتور تنظیم کننده ضروری در بسیاری از رویدادهای حیاتی سلول، مانند التهاب، عملکرد و بیوژنز میتوکندری، استرس اکسیداتیو و هموستاز سلولی بخصوص در شبکه آندوپلاسمی می باشد(کی یان و همکاران. ۲۰۲٤). همچنین پژوهش‌ها نشان دادند PGC-1α در بسیاری از بیماری‌ها مانند سرطان، اختلالات متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارد. همچنین هدف قرار دادن این فاکتور در درمان بیماری‌ها هم همیشه مورد بحث بوده است(کی یان. ۲۰۲۴؛ وو. ۲۰۰۲). سیگنالینگ PGC-1α متابولیسم لیپید در کبد را تنظیم نموده و با بیان ژن‌های اختصاصی، اکسیداسیون اسیدهای چرب را بالا برده و لیپوژنز را کاهش می دهد. از طرفی PGC-1α اثرات ضد التهابی و ضد فیبروزی در بافت کبد دارد(چنگ. ۲۰۱۸؛ شن. ۲۰۲۲). فعالیت های بدنی منظم می‌تواند سیگنالینگ PGC-1α را از طریق مکانیسم‌های مختلفی فعال کند یکی از این مکانیسم‌ها افزایش بیان گیرنده PGC-1α است(کیانمهر و همکاران. ۲۰۲۳). فعالیت بدنی منظم با افزایش این فاکتور می‌تواند از بروز کبد چرب غیر الکلی NAFLD[4] پیشگیری نماید(دسلفسن. ۲۰۱۸؛ تاکاهاشی. ۲۰۱۸). اثر فعالیت بدنی بر بیان PGC-1α هنوز بطور کامل بررسی نشده و نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد.

باتوجه به نقش پوست مرکبات بر بیان ژن های ضد التهابی و تاثیرگذار بر متابولیسم لیپیدها(آسینی. ۲۰۱۵؛ کولجی. ۲۰۲۰)، و همچنین افزایش بیان ژن‌های ضد استرس اکسیداتیو و مهار کننده مسیرهای سیگنالی التهابی توسط تمرینات هوازی، منطقی به نظر می رسد که همزمانی این دو مداخله بتواند عوارض ناشی از تغذیه با غذای پرچرب را به طور قابل ملاحضه ای کاهش

---

[1] . Polymethoxyflavones

[2] . AMP-activated Protein Kinase

[3] . Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

[4] . Non-Alcohol Fatty Liver Disorder

دهد(استانکوویچ. ۲۰۲۰؛ تاکاهاشی. ۲۰۱۸). از آنجاییکه پژوهشی با هدف اثر تمرین هوازی و پوست نارنج ایرانی بر بیان ژن PGC-1α در بافت کبد رت‌های ماده چاق ویستار انجام نگرفته است، به نظر می‌رسد پژوهشی با هدف تعیین اثر توامان عصاره پوست نارنج ایرانی و تمرین هوازی بر بیان ژن PGC-1α بافت کبد اطلاعات سودمندی در خصوص اثرات این دو مداخله بر عوارض کبدی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب داشته باشد.

مواد و روش‌ها

آزمودنی ها

دریک مطالعه تجربی ۳۰رت ماده نژاد ویستار دوازده هفته ای در دامنه وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور خریداری شد و به عنوان آزمودنی به حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی انتقال داده شدند. رت‌ها به مدت ۲ هفته با محیط آشنا و سازگار شدند، سپس بطور تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی شامل ۱- گروه کنترل لاغر، ۲-گروه کنترل چاق، ۳-گروه چاق -تمرین هوازی،۴- گروه چاق-عصاره اتانولی پوست نارنج و ۵-گروه چاق تمرین هوازی- عصاره اتانولی پوست نارنج تقسیم شدند.

نحوه القای چاقی:

برای ایجاد چاقی از رژیم غذایی پرچرب شامل ۴۰ ٪چربی (۲۰ ٪روغن سویا و ۲۰ ٪چربی حیوانی)، ۱۳ ٪ پروتئین و ۴۷ ٪کربوهیدرات استفاده شد. رتهای گروه های کنترل تغذیه با غذای پرچرب و غذای پرچرب تمرین هوازی به مدت شش هفته از این رژیم غذایی پیروی نموده و گروه کنترل غذای نرمال، از رژیم غذایی نرمال ویژه رت به صورت پلت استفاده نمودند.پس از شش هفته تمامی گروهها از تغذیه نرمال استفاده نمودند(افتخارزاده و همکاران. ۲۰۲۳).

پروتکل تمرین هوازی:

در این پژوهش از تردمیل مخصوص جوندگان برای انجام پروتکل تمرین هوازی استفاده شد. برای سازگاری تمامی رت های گروه های چاق -تمرین هوازی و چاق تمرین هوازی- عصاره اتانولی پوست نارنج ، به مدت ۲ هفته ، با زمان۲۰ دقیقه و با سرعت ۹ متر در دقیقه دویدند و پس از آن پروتکل اصلی تمرین به مدت ۶ هفته اعمال شد.

شدت و مدت تمرین از ابتدای تا پایان دوره به شرح زیر بود:

پروتکل تمرین با شدت متوسط (MET) در محدوده ۵۰-۶۰٪ Vo_2max که شامل ۵ جلسه تمرین در هفته(تردمیل) با ۵ دقیقه گرم‌کردن و ۲۰ دقیقه فعالیت و ۵ دقیقه سرد کردن انجام شد(جدول۲).

جدول ۲. پروتکل تمرین هوازی

زمان تمرین	۵ دقیقه گرم کردن	۲۰ دقیقه تمرین اصلی			۵ دقیقه سرد کردن
سرعت	۷ متر/دقیقه	۲۰ – ۲۸ متر/دقیقه			۵ متر/دقیقه
هفته	هفته اول : ۲۰ متر/دقیقه	هفته دوم: ۲۲ متر/دقیقه	هفته سوم: ۲۴ متر/دقیقه	هفته چهارم: ۲۶ متر/دقیقه	هفته پنجم و ششم: ۲۸متر/دقیقه

آماده سازی و القای پوست نارنج:

پوست میوه گیاه نارنج با نام علمی *Citrus aurantium* از منبع معتبر تهیه و توسط گیاه شناس مورد تایید قرار گرفت. در مرحله بعد پس از خشک نمودن در سایه توسط آسیاب پودر شده و نمونه برای انجام عصاره گیری آماده گردید.

پس از خشک کردن و آسیاب کردن گیاه، ۲۰۰ گرم از آن در دستگاه پرکولاتور ریخته شد. عصاره گیری بوسیله اتانول ۵۰٪ به میزان ۱۰۰۰ میلی لیتر انجام گرفت. این کار برای سه بار تکرار گردید. عصاره های تجمیع شده و در یخچال برای انجام آزمایش های بعدی نگهداری گردید. جهت تعیین مقدار ماده خشک موجود در عصاره مایع مقدار مشخصی از آن در آون خشک گردید. بر این اساس میزان ماده خشک موجود در این عصاره برابر ۱۸ درصد بود. عصاره به دست امده با آب مقطر حل شد و ۶۰ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن به صورت گاواژ هفته ای پنج نوبت به رت‌ها خورانده شد.

بافت برداری روش سلولی:

برای قربانی کردن و بافت برداری به منظور مطالعات سلولی و ملکولی از روش فرش استفاده شد. برای رعایت موازین اخلاقی رت ها ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله با حداقل ۸ ساعت ناشتایی با محلول کلروفورم بیهوش و پس از شکافتن قفسه سینه از بطن چپ قلب با سرنگ ۳ CC خونگیری انجام شد. خون جمع آوری شده داخل لوله ۱۰۰×۱۲ ساده و لوله EDTA به منظور برداشت سرم و پلاسما داخل سانتریفیوژ یخچال دار قرار داده شدند.

پس از عمل سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دمای ۴ درجه سانتیگراد و به مدت ۱۵ دقیقه مایع شفاف رویی با سمپلر ۱۰۰ میکرولیتر برای مطالعات بیوشیمیایی داخل میکروتیوب ml ۲ قرار داده شد و به فریزر ۸۰- تا زمان اندازه‌گیری انتقال داده شدند(یخچال ۸۰- درجه سانتیگراد ساخت کشور ایتالیا).

پس از خونگیری از قلب به سرعت بافت‌ها جدا شده و با محلول بافر فسفات سالین (PBS) شستشوی بافت شدند و بافت کبد با تیغ بیستوری جدا شد و داخل میکروتیوب قرار گرفت. سپس داخل تانک ازت بافت فریز شده(تانک ۱۰ کیلویی نیتروژن مایع ساخت کشور آمریکا) و تا زمان آنالیز داخل فریزر ۸۰- نگهداری شد.

روش PCR

برای بررسی بیان ژن PGC-1α در هر گروه بررسی بافت‌ها با تکنیک Real Time PCR استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد(جدول ۳) سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و بافت ها بر اساس پروتکل کیت استخراج وزن کشی شدند(ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم - ساخت کمپانی Sartorius آلمان) و RNA هر گروه استخراج شدند، سپس به cDNA تبدیل شد و سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت.

این تکنیک دارای ۴ مرحله اساسی می‌باشد:

۱- RNA کل از سلول‌های جمع آوری شده در هر گروه استخراج گردید.

۲- با استفاده از آنزیم کپی برداری معکوس بهcDNA تبدیل شد.

۳- cDNA حاصل جهت حذف DNA ژنومی با آنزیم DNase I تیمار شد.

۴.- به روش Real Time PCR تکثیر گردید(دستگاه Roche ساخت کشور آلمان).

جدول -۳. توالی پرایمرها برای روش Realtime PCR

Gene Name	Forward	Reverse	Amplicon Size, bp
PGC-1α	CCTCGGATGGGAAACTACG	TGAGCAGGGAGTGGAAAATG	119 / 2440
GAPDH	AACCCATCACCATCTTCCAG	CCAGTAGACTCCACGACATAC	85 / 1306

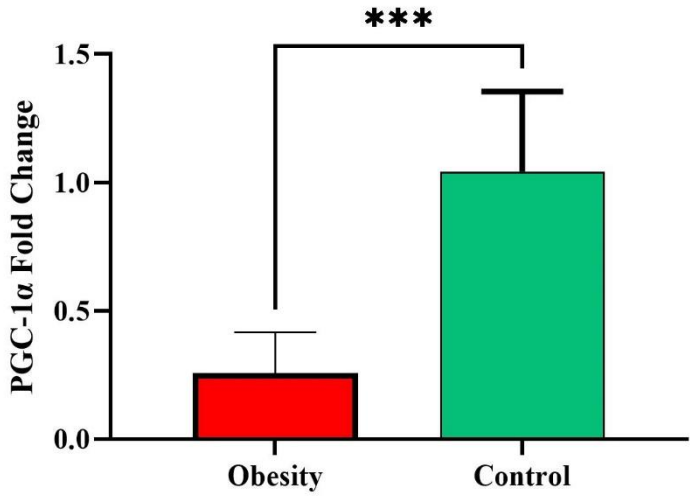
Note: **PGC-1α:** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha **GAPDH:** Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

مدل آماری:

اطلاعات به دست آمده از بیان PGC-1α براساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است. جهت تعیین اثر تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج بر بیان ژن PGC-1α بافت کبد از تحلیل دو راهه واریانس برای گروه‌های مستقل استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار جهت تعیین محل تفاوت از آزمون پیگیری توکی استفاده شد. اندازه اثر با استفاده از d کوهن محاسبه و گزارش شد. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات P=۰.۰۵ در نظر گرفته و از نرم افزار GraphPad Prism 9 برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نتایج

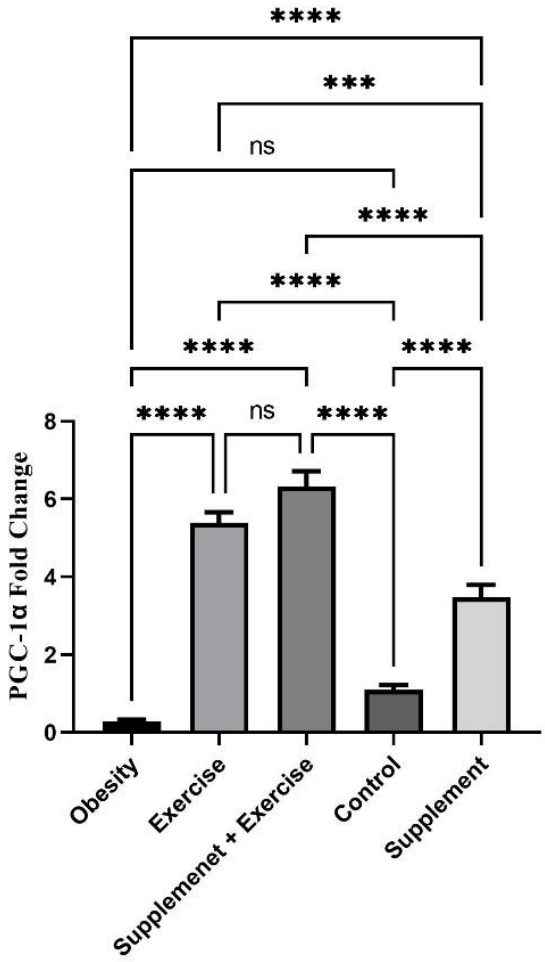
نتایج آزمون t مستقل نشان داد، اختلاف معناداری بین گروه کنترل و چاقی(شکل ۱) (p=۰/۰۰۱) در بیان PGC-1α در بافت کبد وجود دارد.



شکل ۱. آزمون t مستقل بین دو گروه چاق وکنترل در بیان ژن PGC-1α بافت کبدی رت‌های ماده چاق

نتایج آزمون دو راهه واریانس بین گروه‌ها در شکل ۲ آورده شده است. بیان ژن PGC-1α بافت کبدی گروه چاق با تمرین هوازی(p=۰/۰۰۱)، گروه چاق با تمرین هوازی + عصاره(p=۰/۰۰۱) و گروه چاق با عصاره اتانولی پوست نارنج(p=۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معناداری داشت. با توجه به نتایج، گروه چاق با تمرین هوازی در مقایسه با گروه چاق، افزایش معناداری در بیان PGC-1α بافت کبدی نشان داد(p=۰/۰۰۱). همچنین این افزایش بیان PGC-1α در بین گروه چاق با تمرین هوازی + عصاره پوست نارنج و گروه چاق + عصاره پوست نارنج در مقایسه با گروه چاق نیز مشاهده شد(p=۰/۰۰۱). گروه چاق با تمرین هوازی(p=۰/۰۰۲) و گروه چاق با تمرین هوازی + عصاره(p=۰/۰۰۱)، افزایش بیان معناداری در PGC-1α بافت کبدی نسبت به

گروه چاق + عصاره پوست نارنج داشت. اما در بیان PGC-1α در دو گروه چاق با تمرین هوازی و گروه چاق با تمرین هوازی + عصاره پوست نارنج تفاوت معناداری مشاهده نشد(p=۰/۱۱۲).



شکل ۲. آزمون دوراهه واریانس ANOVA بین گروه‌های پژوهشی در بیان ژن PGC-1α بافت کبدی

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی، عصاره اتانولی پوست نارنج و تمرین هوازی همراه با عصاره پوست نارنج بیان ژن PGC-1α بافت کبد را افزایش داد، که بیشترین افزایش مربوط به گروه تمرین هوازی همراه با عصاره اتانولی پوست نارنج بود. نتایج می‌تواند بیانگر این باشد که تمرین هوازی منظم و عصاره اتانولی پوست نارنج می‌تواند عوارض ناشی از چاقی بر کبد را

تعدیل کند. همچنین دیده شد افزایش بیان PGC-1α در گروه‌های تمرین هوازی، عصاره و تمرین هوازی + عصاره بیشتر از گروه کنترل سالم بودند.

PGC-1α یکی از فاکتورهای بقای سلولی به ویژه بیوژنز میتوکندریایی می‌باشد(چنگ و همکاران. ۲۰۱۸). افزایش بیان PGC-1α می‌تواند نشان دهنده این باشد که در بافت کبد افزایش متابولیسم چربی‌ها را به همراه داشته باشد(چنگ. ۲۰۱۸؛ شن. ۲۰۲۲). نشان داده شده است که PGC-1α در بافت چربی نیز اثرات مثبتی دارد و توانسته به بژینگ(به سمت قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید) شدن بافت چربی نیز کمک کند و به عبارتی متابولیسم آدیپوسیت‌ها را بالا ببرد(شن. ۲۰۲۲).

مطالعات پیشین نشان می دهد(کیانمهر. ۲۰۲۳؛ دسلفسن. ۲۰۱۸؛ بیانچی. ۲۰۲۱؛ وو. ۲۰۰۲)، تمرین منظم هوازی می‌تواند بیان ژن PGC-1α را افزایش داده و به موازات آن متابولیسم سلولی را افزایش دهد. خیام پور و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند تمرین HIIT بیان PGC-1α و سیترات سنتاز را در بافت قلب افزایش داده و باعث بالا رفتن متابولیسم سلولی بافت قلب در رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ می شود. در موش‌های تغذیه شده با غذای پرچرب و و پر فروکتوز نشان داد تمرین هوازی موجب افزایش PGC-1α mRNA و کاهش اتوفاژی بافت کبدشد(دسلفسن. ۲۰۱۸). از طرف دیگر گزارش شده در رت‌های تغذیه شده با غذای پرچرب تمرین هوازی و عصاره پوست نارنج مسیر NRF2-KEAP1 را افزایش و استرس اکسیداتیو را در بافت عضله چهار سر (کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش آنزیم های SOD، GPX و CAT) کاهش داد(شمس‌نیا و همکاران. ۲۰۲۳)، که یافته های مطالعه حاضر با این نتایج همسو می‌باشد. افزایش بیان ژن‌ها PGC-1α و UCP1 بافت قلب پس از تمرین هوازی و دریافت اکتاپامین (یکی از مواد موثره پوست نارنج) در رتهای تغذیه شده با روغن های حرارت دیده عمیق مشاهده شد(کیانمهر. ۲۰۲۳). نشان داده شده است که مواد موثر برگرفته از مرکبات می‌تواند سطوح تری گلیسیرید را در بافت کبدی تعدیل کند، نارنژین(آسینی و همکاران. ۲۰۱۵) به عنوان یک فلاونوئید قوی در پوست مرکبات می‌تواند دیس لیپیدمی را کاهش و تحمل گلوکز را بهبود بخشد. همچنین نارنژین به عنوان یک القا کننده قوی در افزایش اکسیداسیون اسید چرب در بافت کبدی شناخته می‌شود. نشان داده شد نارنژین در بافت کبد غلظت تری‌گلیسیرید را اصلاح کرد و بیان PGC-1a، CPT1a و SREBF1c در موش‌های نوع وحشی و موش‌های فاقد FGF21(−/−) عادی کرد. در گروه موش‌های FGF21(−/−) که با HFD تغذیه شده بودند، رسوب تری گلیسیرید عضلانی، هیپرانسولینمی و اختلال تحمل گلوکز را در مقایسه با موش‌های نوع وحشی نشان دادند که نقش FGF21 را در حساسیت به انسولین

تأیید می‌کند. با این حال، مکمل نارینژنین این پارامترهای متابولیکی را در هر دو ژنوتیپ بهبود بخشید. همچنین نشان داده شد نارنژین مستقل از فاکتورهایی که اکسیداسیون چربی را تعدیل می‌کنند می‌تواند اثرات قوی بر کاهش چربی و بهبود دهنده حساسیت انسولینی در سلول‌های کبدی داشته باشد.

بطور کلی فعالیت های بدنی منظم بر چاقی، سندرم متابولیک و NAFLD اثرات مثبت داشته و توانسته با افزایش بیان PGC-1α در بافت کبدی ، عملکرد میتوکندری را بهبود داده و منجر به کاهش استئاتوز کبدی، التهاب، فیبروز و ایجاد تومور گردد. بر این اساس فعالیت های بدنی منظم یک رویکرد موثر برای کاهش پاتوژنز چاقی و اثرات آن در بافت کبدی و بخصوص NAFLD می باشد. این رویکرد می‌تواند به مکانیسم اثرات متقابل بین کبد، بافت چربی، بافت عضله و میکروبیوم مربوط باشد(تاکاهاشی و همکاران. ۲۰۱۸).

مرور ادبیات پژوهش نشان می دهد تمرین هوازی می‌تواند بیان PGC-1α را افزایش داده و از اینرو متابولیسم سلولی را افزایش دهد و مسیرهای آپوپتوز و اتوفاژی را تعدیل کند(تاکاهاشی. ۲۰۱۸؛ شن. ۲۰۲۲). همچنین عصاره مرکبات به دلیل داشتن فلاونوئیدها در افزایش اکسیداسیون چربی‌ها در بافت کبد می‌تواند اثرات ناشی از چاقی را نیز تعدیل کند(هو. ۲۰۲۱؛ لی. ۲۰۲۰). از طرف دیگر فعالیت های بدنی منظم به عنوان یک مداخله در بالا بردن متابولیسم سلولی که به واسطه افزایش بیان ژن‌های متابولیکی و تعدیل کننده آپوپتوز و اتوفاژی سلولی ایجاد می شود عوارض ناشی از تغذیه با غذای پرشناخته می‌شود، همچنین این اثرات فعالیت های بدنی با عصاره گیاهان یا عصاره پوست گیاهان اثر تعاملی داشته و موجب تقویت اثرات یکدیگر بر مسیر های سیگنالینگ سلولی می گردد(آکاشی. ۲۰۲۱؛ شمس‌نیا. ۲۰۲۳).

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی و عصاره اتانولی پوست نارنج در رت‌های تغذیه شده با غذای پرچرب باعث افزایش بیان ژن PGC-1α بافت کبد می شود. با توجه به نقش های بیولوژیک PGC-1α نتیجه گیری می شود متابولیسم سلولی و اکسیداسیون چربی در هپاتوسیت‌ها افزایش یافته که می‌تواند عوارض ناشی از چاقی به ویژه کبد چرب غیر الکلی را در بافت کبد تعدیل کند.

تشکر و قدردانی:

این مقاله برگرفته از رساله دورهٔ دکتری فیزیولوژی ورزشی – گرایش بیوشیمی و متابولیسم است، که در واحد تهران مرکزی دانشگاه آزاد اسلامی اجرا گردید. بدین وسیله از کلیه‌ی افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع:

هیچگونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

منابع

Akashi, S., Morita, A., Mochizuki, Y., Shibuya, F., Kamei, Y., & Miura, S. (2021). Citrus hassaku Extract Powder Increases Mitochondrial Content and Oxidative Muscle Fibers by Upregulation of PGC-1α in Skeletal Muscle. *Nutrients*, *13*(2). https://doi.org/10.3390/nu13020497

Assini, J. M., Mulvihill, E. E., Burke, A. C., Sutherland, B. G., Telford, D. E., Chhoker, S. S., Sawyez, C. G., Drangova, M., Adams, A. C., Kharitonenkov, A., Pin, C. L., & Huff, M. W. (2015). Naringenin prevents obesity, hepatic steatosis, and glucose intolerance in male mice independent of fibroblast growth factor 21. *Endocrinology*, *156*(6), 2087-2102. https://doi.org/10.1210/en.2014-2003

Assini, J. M., Mulvihill, E. E., & Huff, M. W. (2013). Citrus flavonoids and lipid metabolism. *Current opinion in lipidology*, *24*(1), 34-40. https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32835c07fd

Assini, J. M., Mulvihill, E. E., Sutherland, B. G., Telford, D. E., Sawyez, C. G., Felder, S. L., Chhoker, S., Edwards, J. Y., Gros, R., & Huff, M. W. (2013). Naringenin prevents cholesterol-induced systemic inflammation, metabolic dysregulation, and atherosclerosis in Ldlr−/− mice[S]. *Journal of Lipid Research*, *54*(3), 711-724. https://doi.org/https://doi.org/10.1194/jlr.M032631

Bianchi, A., Marchetti, L., Hall, Z., Lemos, H., Vacca, M., Paish, H., Green, K., Elliott, B., Tiniakos, D., Passos, J. F., Jurk, D., Mann, D. A., & Wilson, C. L. (2021). Moderate Exercise Inhibits Age-Related Inflammation, Liver Steatosis, Senescence, and Tumorigenesis. *The Journal of Immunology*, *206*(4), 904-916. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001022

Cheng, C.-F., Ku, H.-C., & Lin, H. (2018). PGC-1α as a Pivotal Factor in Lipid and Metabolic Regulation. *International journal of molecular sciences*, *19*(11). https://doi.org/10.3390/ijms19113447

Dethlefsen, M., Kristensen, C., Tøndering, A., Lassen, S., Ringholm, S., & Pilegaard, H. (2018). Impact of liver PGC-1α on exercise and exercise training-induced regulation of hepatic autophagy and mitophagy in mice on HFF. *Physiological Reports*, *6*, e13731-e13731. https://doi.org/10.14814/phy2.13731

Eftekharzadeh, M., Atashak, S., Azarbayjani, M. A., Moradi, L., & Rahmati-Ahmadabad, S. (2023). The Effect of Aerobic Exercise on SREBP-1c Gene Expression in Skeletal Muscle in Obese Female Rats [Research Article]. *Thrita*, *12*(1), e138382. https://doi.org/10.5812/thrita-138382

Font-Burgada, J., Sun, B., & Karin, M. (2016). Obesity and Cancer: The Oil that Feeds the Flame. *Cell Metabolism*, *23*(1), 48-62. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.015

Guo, J., Tao, H., Cao, Y., Ho, C.-T., Jin, S., & Huang, Q. (2016). Prevention of Obesity and Type 2 Diabetes with Aged Citrus Peel (Chenpi) Extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *64*(10), 2053-2061. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b06157

Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell*, *159*(4), 738-749. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029

Hu, M., Zhang, L., Ruan, Z., Han, P., & Yu, Y. (2021). The Regulatory Effects of Citrus Peel Powder on Liver Metabolites and Gut Flora in Mice with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Foods (Basel, Switzerland)*, *10*(12). https://doi.org/10.3390/foods10123022

Kang, S., Song, S., Lee, J., Chang, H., & Lee, S. (2018). Clinical Investigations of the Effect of Citrus unshiu Peel Pellet on Obesity and Lipid Profile. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2018*, 4341961-4341961. https://doi.org/10.1155/2018/4341961

Khayampour, N., Peeri, M., & Azarbayjani, M. A. (2023). A Comparative Analysis of Two High-Intensity Interval Training (HIIT) Programs on PGC-1α, p53, and Citrate Synthase Protein Levels in Cardiomyocytes of Male Type 2 Diabetic Rats [Research]. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*, *10*(4), 54-66. http://jbrms.medilam.ac.ir/article-1-671-en.html

Kianmehr, P., Azarbayjani, M. A., Peeri, M., & Farzanegi, P. (2020). Synergic effects of exercise training and octopamine on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator -1a and uncoupling protein 1 mRNA in heart tissue of rat treated with deep frying oil. *Biochemistry and Biophysics Reports*, *22*, 100735-100735. https://doi.org/10.1016/J.BBREP.2020.100735

Koolaji, N., Shammugasamy, B., Schindeler, A., Dong, Q., Dehghani, F., & Valtchev, P. (2020). Citrus Peel Flavonoids as Potential Cancer Prevention Agents. *Current Developments in Nutrition*, *4*(5). https://doi.org/10.1093/CDN/NZAA025

Lee, G.-H., Peng, C., Park, S.-A., Hoang, T.-H., Lee, H.-Y., Kim, J., Kang, S.-I., Lee, C.-H., Lee, J.-S., & Chae, H.-J. (2020). Citrus Peel Extract Ameliorates High-Fat Diet-Induced NAFLD via Activation of AMPK Signaling. *Nutrients*, *12*(3). https://doi.org/10.3390/nu12030673

Melo, L., Tilmant, K., Hagar, A., & Klaunig, J. E. (2021). Effect of endurance exercise training on liver gene expression in male and female mice. *367*(March), 356-367.

Mohammed, M. S., Sendra, S., Lloret, J., & Bosch, I. (2018). Systems and WBANs for Controlling Obesity. *Journal of healthcare engineering*, *2018*, 1564748-1564748. https://doi.org/10.1155/2018/1564748

Qian, L., Zhu, Y., Deng, C., Liang, Z., Chen, J., Chen, Y., Wang, X., Liu, Y., Tian, Y., & Yang, Y. (2024). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) family in physiological and pathophysiological process and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 50-50. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01756-w

Shamsnia, E., Matinhomaee, H., Azarbayjani, M. A., & Peeri, M. (2023). The Effect of Aerobic Exercise and Bitter Orange Peel Extract on Oxidative Biomarkers and the Nrf2-Keap1 Signaling Pathway

in the Quadriceps Tissue of Male Rats Fed a High-Fat Diet [Research Article]. *Gene Cell Tissue*, *11*(1), e138980. https://doi.org/10.5812/gct-138980

Shen, S.-H., Singh, S. P., Raffaele, M., Waldman, M., Hochhauser, E., Ospino, J., Arad, M., & Peterson, S. J. (2022). Adipocyte-Specific Expression of PGC1α Promotes Adipocyte Browning and Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction in an HO-1-Dependent Fashion. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *11*(6). https://doi.org/10.3390/antiox11061147

Song, J., Kim, D.-Y., Lee, H. S., Rhee, S. Y., & Lim, H. (2024). Efficacy of Crataegus Extract Mixture on Body Fat and Lipid Profiles in Overweight Adults: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, *16*(4). https://doi.org/10.3390/nu16040494

Stevanović, J., Beleza, J., Coxito, P., Ascensão, A., & Magalhães, J. (2020). Physical exercise and liver "fitness": Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Metabolism*, *32*, 1-14. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.11.015

Sun, M., Zhao, X., Li, X., Wang, C., Lin, L., Wang, K., Sun, Y., Ye, W., Li, H., Zhang, Y., & Huang, C. (2023). Aerobic Exercise Ameliorates Liver Injury in Db/Db Mice by Attenuating Oxidative Stress, Apoptosis and Inflammation Through the Nrf2 and JAK2/STAT3 Signalling Pathways. *Journal of inflammation research*, *16*, 4805-4819. https://doi.org/10.2147/JIR.S426581

Takahashi, H., Kotani, K., Tanaka, K., Egucih, Y., & Anzai, K. (2018). Therapeutic Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Exercise Intervention and Related Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, *9*, 588-588. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00588

Wen, X., Zhang, B., Wu, B., Xiao, H., Li, Z., Li, R., Xu, X., & Li, T. (2022). Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *7*(1), 298-298. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01149-x

Wu, H., Kanatous, S. B., Thurmond, F. A., Gallardo, T., Isotani, E., Bassel-Duby, R., & Williams, R. S. (2002). Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by CaMK. *Science (New York, N.Y.)*, *296*(5566), 349-352. https://doi.org/10.1126/science.1071163