

The Effect of Continuous Aerobic Exercise on the Expression of UCP1 and PGC1a Genes in Brown Adipose Tissue in Obese Male rats

اثر تمرین هوازی تداومی و بر بیان ژنهای UCP1 و PGC1a بافت چربی قهوه ایی در موش های صحرایی نر چاق

Sarvenaz Aliasgari

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

Mohammad Ali Azarbayjani

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

Sirvan Atashak

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

Maghsoud Peeri

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

Saleh Rahmati

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

Abstract

Aim: 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. **Method:** 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. **Results:** 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. **Conclusion:** 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, Thermo Genesis, Aerobic

سروناز علی عسگری

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

* محمد علی آذربایجانی

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

سیروان آتاشک

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مهلباد، دانشگاه آزاد اسلامی، مهلباد، ایران.

مقصود پیری

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

صالح رحمتی

گروه تربیت بدنی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران.

چکیده

هدف: 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. با این وجود اثر تمرینات هوازی بر این بافت کمتر مورد توجه قرار گرفته است. بر این اساس هدف مطالعه حاضر تعیین اثر تمرین هوازی تداومی و بر بیان ژنهای UCP1 و PGC1a بافت چربی قهوه ایی در موش های صحرایی نر چاق بود. روش: در یک مطالعه تجربی ۱۸ سر موش صحرایی 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. گروه های تغذیه با غذای پرچرب به مدت هشت هفته غذای پرچرب دریافت نمودند. تمرین هوازی نیز شامل چهار هفته دویدن روی تردمیل ویژه چوندگان بود. بیان ژن های UCP1 و PGC1a بافت چربی قهوه ایی به روش Real Time PCR مورد سنجش قرار گرفت. یافته ها: نتایج نشان داد تغذیه با غذای پرچرب موجب کاهش معنادار بیان ژن های UCP1 ($P=0.002$) و PGC1a ($P=0.001$) بافت چربی قهوه ایی شد. تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن های UCP1 ($P=0.040$) و PGC1a ($P=0.040$) بافت چربی قهوه ایی شد. نتیجه گیری: بر اساس یافته های به دست آمده از این مطالعه نتیجه گیری می شود تمرین هوازی به واسطه افزایش بیان ژن های مسیر سیگنالینگ بیوزنز 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.

واژگان کلیدی: بیوزنز میتوکندریایی، ترموژنز، تمرین هوازی

* نویسنده مسئول: E mail: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۳۱

دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۳۱

مقاله پژوهشی



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 (هالس و همکاران^۱، ۲۰۲۰). چاقی با بسیاری از عوامل خطر قلبی عروقی، از جمله سندرم متابولیک، فشار خون بالا، دیابت نوع ۲ و دیس لیپیدمی مرتبط است. 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^۱ 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 (لیو و همکاران^۲، ۲۰۲۳). 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 گلیسیرید 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 (بارتل و همکاران^۳، ۲۰۱۱). بافت چربی قهوه ای به دلیل داشتن مقادیر بالایی از پروتئین پروتئین جداکننده^۴ (UCP1) تنفس میتوکندری را از سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP) جدا نموده، نشت پروتون را در غشای داخلی میتوکندری افزایش داده نو یروی محرکه پروتون را به عنوان گرما آزاد می کند. در این شرایط به دلیل مهار ATP سنتز، 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 (موری^۵، ۲۰۱۹). عملکرد گرمزایی سلول های چربی قهوه ای در شرایط چاقی با اختلال مواجه شده و ظرفیت این بافت برای اکسیداسیون اسیدهای چرب و دفع انرژی مزاد به صورت حرارت را کاهش داده و به دنبال آن توسعه چاقی را به همراه دارد (جوچی و یانگ جو^۶، ۲۰۱۱). همانطور که اشاره شد بافت چربی قهوه ای یک بافت ترموزنیک بوده که در تولید گرما و

^۱.Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL

^۲. Brown adipose tissue

^۳.Liu X, Zhang Z, Song Y, Xie H, Dong M.

^۴. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, et al

^۵.Uncoupling protein 1

^۶.Mory G.

^۷.Joo JI, Yun JW.

مصرف انرژی و به دنبال آن کنترل توده چربی نقش یه سزایی دارد (روت ول و استاک^۱، ۱۹۸۳). فعالیت های بدنی منظم یک فعالیت ترموزنیک بوده که منجر به افزایش دمای عضلات اسکلتی و دمای مرکزی بدن می شود (سوژن و ولستاد^۲، ۱۹۹۵). بافت چربی قهوه ای عمدتاً توسط سیستم عصبی سمپاتیک^۳ (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 گرمایابی نمودار یاز است (وان مارکن و همکاران^۴، ۲۰۱۲). شواهد نشان می دهد در شرایط چاقی و تغذیه با غذای پرچرب عملکرد سلول های چربی قهوه ای دچار اختلال شده و در نتیجه اختلالات متابولیک در بدن توسعه می یابد (لی و همکاران^۵، ۲۰۱۹؛ شن و همکاران^۶، ۲۰۲۲). 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 نماید (کلینر^۷، ۲۰۱۲). 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 و موجب افزایش بیان UCP1 و دیگر گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم گاما کوآکتیواتور ۱-آلفا (PGC1α) شده و به دنبال آن هم بیورنز میتوکندری و ترموزن را افزایش می دهد (ساکاموتو و همکاران^۸، ۲۰۱۶؛ پویجسرو و اسپیلگمن^۹، ۲۰۰۳). 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 تمرین هوازی تداومی و بر بیان ژنهای UCP1 و PGC1a بافت چربی اقهوه یی در موش های صحرای نر چاق می باشد.

¹. Rothwell NJ, Stock MJ

². Saugen E, Vøllestad NK

³. Sympathetic nervous system

⁴. Van Marken, et al

⁵. Lee JH, Park A, Oh KJ, Lee SC, Kim WK, Bae KH

⁶. Shen SH, Singh SP, Raffaele M, Waldman M, Hochhauser E, Ospino J, Arad M, Peterson SJ.

⁷. Kleiner S. et al

⁸. Sakamoto T, et al

⁹. Puigserver P., Spiegelman B. M.



روش شناسی آزمودنی ها

جامعه آماری مطالعه حاضر را تمامی رتهای نر بالغ نژاد ویستار ۱۲ هفته ای در دامنه وزنی ۰.۸۱ تا ۰.۰۲ 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 و ۳- 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 (۲۶/۵×۴۲×۵۱)، دمای (۲۰-۲۲) 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.

نحوه ایجاد چاقی

در مطالعه حاضر جهت ایجاد چاقی از پروتکل ارائه شده توسط اودک و همکاران^۱ (۲۰۲۰) استفاده شد. بر اساس این پروتکل رتهای گروه کنترل لاغر به مدت هشت هفته از غذای استاندارد ویژه حیوانات آزمایشگاهی به صورت پلت (شرکت بهپور، کرج، ایران) شامل ۳/۵-۴/۵% چربی ۴، -۴/۵/۵ فیبر ۱۹/۵-۲۰/۵ پروتئین خام و انرژی ۱۶/۱۶-۱۷ میلی ژول به ازای هرکیلوگرم استفاده کردند و جهت ایجاد چاقی به این رژیم غذای ۰.۲% 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 تردید میل موتور دار ویژه جواندگان استفاده شد. برنامه تمرین هوازی مورد استفاده در این مطالعه قبلا مورد تایید قرار گرفته بود (نیک بین و همکاران^۲، ۲۰۲۰). بر اساس دستورالعمل تمرین، ابتدا رتها به مدت دو هفته قبل از شروع برنامه تمرین اصلی با نحوه دویدن روی تردید میل آشنا شدند. پس از سازگاری با دویدن روی تردید 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 ۶۱ متر در

^۱.Od-Ek P, Deenin W, Malakul W

^۲.Nikbin S, Tajik A, Allahyari P, Matin G, Hoseini Roote SS, et al

دقیقه با شیب ۰ درجه در هفته اول به ۷۲ متر در دقیقه با شیب ۰ درجه در هفته چهارم (۵,۳ متر در دقیقه افزایش در هفته) افزایش یافت.

بافت برداری و سنجش بیان ژن های UCP1 و PGC1a بافت چربی قهوه‌ای

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرین هوازی تداومی و پس از ۲۱ ساعت ناشتایی، رت‌ها با استفاده از مخلوطی از ۲/۷ و ۰۱ میلی لیتر کتامین (Rompun® 2%, Bayer, Puteaux, France) میلی لیتر زایلازین گرم وزن بدن بیهوش شدند. پس از اطمینان از دوز ۰۰۱ μL/100g (Imalgène® 1000, Merial, Lyon, France) از بیهوشی کامل و قفسه سینه شکافته و از بطن چپ خون گیری به عمل آمد تا موجب آسان کشی رت‌ها شود. پس از مرگ حیوان، بافت چربی قهوه‌ای از ناحیه بین دو کتف^۱ برداشته شد. نمونه های بافت چربی قهوه‌ای در سالیان بافر فسفات سرد (۰۱ درصد وزنی بر حجم) برای اندازه گیری بیان ژن های مورد مطالعه همگن شدند. بیان ژن های UCP1 و 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 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ اندازه گیری شد. پرایمرهای مورد استفاده برای سنجش بیان ژن های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: پرایمرهای مورد استفاده برای بیان ژن های UCP1 و PGC1a بافت چربی قهوه‌ای

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

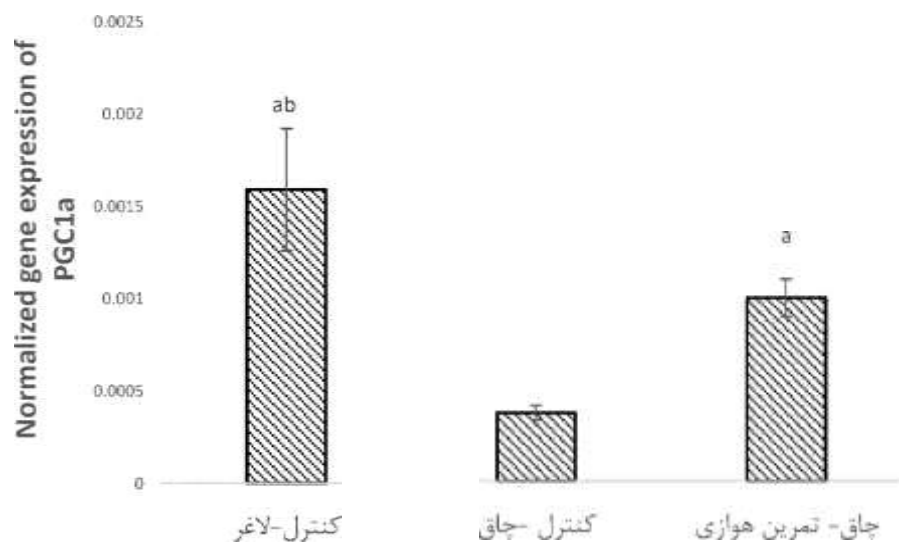
تمام اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد ارائه شدند. جهت تعیین اثر چاقی و تمرین هوازی بر بیان ژن های UCP1 و PGC1a، از تحلیل یک راهه واریانس استفاده شد. در صورت معنادار شدن این

¹. Interscapular



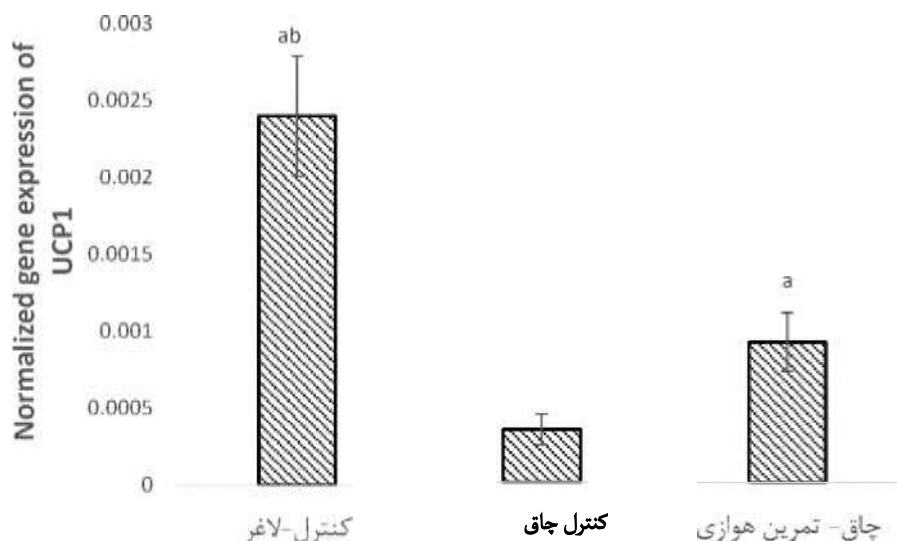
آزمون، جهت تعیین محل تفاوت از آزمون پیگیری توکی استفاده شد. سطح معنی داری برای تمام محاسبات $P=0.05$ در نظر گرفته شد.

تفاوت معناداری در بیان ژن PGC1a بین گروه‌های مطالعه مشاهده شد. 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 شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱: تغییرات بیان ژن PGC1a بین گروه‌های مورد مطالعه. a نشانه 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 ($F_{2,17}=9.36, P=0.002, \eta^2=0.555$).

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 شکل ۲ ارائه شده است.



شکل ۲: تغییرات بیان ژن UCP1 بین گروههای مورد مطالعه. a نشانه 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 $PGC1\alpha$ و $UCP1$ بافت چربی قهوه ای در آزمودنی های چاق به طور معناداری نسبت به آزمودنی های لاغر کمتر بود. کاهش بیان ژن های $PGC1\alpha$ و $UCP1$ بافت چربی به خوبی در شرایط چاقی گزارش شده است (شین و آجوان^۱، ۲۰۱۸؛ شن و همکاران^۲، ۲۰۲۰). چاقی محیطی و احشایی علت اصلی تولید گونه های اکسیژن فعال (R.O.S.) و التهاب مزمن است که هر دو از عوامل اصلی ایجاد سندرم متابولیک می باشد، هم ROS و هم التهاب باعث کاهش بیان گیرنده فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم گاما کواکتیواتور ۱-آلفا ($PGC-1\alpha$) می شود، که با اختلال عملکرد متابولیک و شرایط پاتوفیزیولوژیک بافت چربی سفید و قهوه ای همراه است. سطوح کاهش یافته $PGC-1\alpha$ با کاهش خواص آنتی اکسیدانی، فشار اکسایشی و مقاومت به انسولین، که از ویژگی های مهم چاقی می باشد، همراه است (چوچان و همکاران^۳، ۲۰۱۷). مطالعات انجام شده با آزمودنی های انسانی و حیوانی (موش) نشان داده اند که کمبود $PGC-1\alpha$ منجر به چالش های متعددی می شود دلیل آن افزایش سطوح گونه های فعال اکسیژن (R.O.S.) است (کلینر و همکاران، ۲۰۱۴؛ کانگ و همکاران^۴، ۲۰۱۴). کاهش بیان $PGC-1\alpha$ با اختلال عملکرد متابولیک، التهاب و تغییر کنترل ردوکس هم در سطح بافت چربی و هم کنترل فشار اکسایشی سیستمیک مرتبط می باشد (موتان و همکاران^۵، ۲۰۲۰). با توجه به نقش های بیولوژیک $PGC-1\alpha$ ، مشخص می گردد این پروتئین یک هدف جذاب با مزایای درمانی بالقوه در چاقی و بیماری

¹. Shin S, Ajuwon KM.

². Shen SH, Singh SP, Raffaele M, Waldman M, et al

³. Chouchani E.T, et al

⁴. Kong X., Banks A., Liu T., Kazak L., Rao R.R., et al

⁵. Mouton A.J., Li X., Hall M.E., Hall J.E.



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 (شین و آجوان، ۲۰۱۸). 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 (کالین و همکاران^۱، ۱۹۹۷). از آنجاییکه 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 شین و آجوان (۲۰۱۸)، که کاهش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای را پس از دریافت اسید استاریک گزارش نمودند، 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 (ساکاموتو و همکاران، ۲۰۱۶؛ لویز و همکاران^۲، ۲۰۲۲). به خوبی مشخص شده در شرایط چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب نفوذ 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 (لویز و همکاران، ۲۰۲۲). بنابراین، TNF α مشتق شده از M ϕ 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 TNF α بیان UCP1 را در سلول های چربی قهوه ای جوندگان سرکوب می کند (نیزولی و همکاران^۳، ۲۰۰۰؛ پوراس و همکاران^۴، ۲۰۰۲؛ روماناتو و همکاران^۵، ۲۰۰۹). از طرف دیگر افزایش TNF α موجب توسعه آپوپتوز سلول چربی قهوه ای شده و سطح گیرنده β^3 -آدرنرژیک را کاهش می دهد، که برای فعال کردن عملکرد سلول چربی قهوه ای مهم است (نیزولی و همکاران، ۲۰۰۰). این مکانیسم می تواند در کاهش UCP1 و سایر ژن های درگیر در روند ترموژنز نقش داشته باشد. TNF α همچنین می تواند بر

¹. Collins S., Daniel K.W., Petro A.E., Surwit R.S.

². Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM, Soriano E, Toneatto J, Becu-Villalobos D.

³. Nisoli E, Briscini L, Giordano A, Tonello C, Wiesbrock SM, Uysal K.T, Cinti S., Carruba M.O,

⁴. Porras A, Valladares A, Alvarez AM, Roncero C, et al

⁵. Romanatto T, Roman E.A, Arruda A.P, Denis R.G, Solon C, et al

سیگنال دهی پایین دست گیرنده β^3 -آدرنرژیک تأثیر بگذارد. گزارش شده القای فورسکولین به عنوان یک پروموتور معمولی Ucp1 ناشی از فعال کننده آدنیلات سیکلاز، نیز توسط TNF α کاهش می یابد (ساکاموتو و همکاران، ۲۰۱۶). از آنجایی که آدنیلات سیکلاز پایین دست گیرنده های β -آدرنرژیک است، این می تواند نشان دهد که TNF α فعالیت و بیان پروموتور Ucp1 را حتی مستقل از سطوح گیرنده β -آدرنرژیک کاهش می دهد. در مطالعه حاضر تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن PGC1a شد. افزایش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای در رتهای تغذیه شده با غذای پرچرب پس از تمرینات هوازی گزارش شده است (مورتون و همکاران، ۲۰۱۶). بافت چربی قهوه ای درصد کمی از کل توده چربی را نسبت به بافت چربی سفید تشکیل می دهد، اما از نظر متابولیسمی 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 ترموژن شده و به دنبال آن از توسعه چاقی جلوگیری نماید (بارتلت و هیلین^۱، ۲۰۱۴). فعالیت بافت چربی قهوه ای توسط سیستم عصبی سمپاتیک کنترل می گردد. از آنجاییکه سیستم 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 ترموژن و به دنبال آن کنترل چاقی گردد (دمتیس و همکاران^۲، ۲۰۱۳). در مطالعه دیگر نیز تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای شد (دلاس هراس و همکاران^۳، ۲۰۱۸). 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 نسبتاً ناشناخته است. شواهد نشان می دهد تمرین هوازی به واسطه افزایش نسبت pAMPK/AMPK و بیان SIRT1 در BAT موجب افزایش بیان PGC1 α می شود. در واقع، SIRT1 موجب استیله شده PGC1 α شده در حالی که AMPK فسفریله شدن PGC1 α را به همراه داشته، که منجر به ارتقای بیوژنز میتوکندری می شود (دومنی و همکاران^۴، ۲۰۱۰). 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 (ژو، کیو و دینگ^۵، ۲۰۲۲). از طرف دیگر کاهش گونه های فعال اکسیژن پس از تمرینات هوازی نیز یکی

¹. Bartelt A, Heeren J.

². De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, et al

³. De Las Heras N, Klett-Mingo M, Ballesteros S, et al

⁴. Dominy J. E., Jr., Lee Y., Gerhart-Hines Z., Puigserver P.

⁵. Zhu Y, Qi Z, Ding S.



دیگر از مکانیسم های مطرح شده برای افزایش بیان ژن PGC1a بافت چربی قهوه ای می باشد (نوریم و همکاران^۱، ۲۰۱۴). یافته دیگر مطالعه حاضر افزایش بیان ژن UCP1 بافت چربی قهوه ای بود. گزارش شده UCP1 نقشی اساسی در سازگاری متابولیکی BAT ناشی از تمرینات هوازی ایفا می کنند و اکسیداسیون سوسترهای متابولیکی لازم برای حفظ گرمزایی افزایش یافته به منظور تولید گرما را افزایش می دهند (ریکر^۲، ۲۰۰۶). 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 (فیلکس و همکاران^۳، ۲۰۲۳). مکانیسم دیگری که تمرینات هوازی موجب افزایش بیان ژن UCP1 بافت چربی قهوه ای می شوند، افزایش بیان ژن PGC1a می باشد (اسپیگلن، ۲۰۰۳). 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 آیریزین ناشی از تمرینات هوازی از مکانیسم های احتمالی افزایش UCP1 بافت چربی قهوه ای پس از تمرینات هوازی می باشد (فرش باف و همکاران^۴، ۲۰۲۰؛ سلیمان و همکاران^۵، ۲۰۱۶). بر این اساس رهایش BDNF و آیریزین از بافت های مختلف به ویژه عضله اسکلتی ممکن است به طور هم افزایی برای ترویج گرمزایی BAT و قهوه ای شدن سلولهای چربی به واسطه افزایش بیان ژن های PGC1a و UCP1 عمل کنند.

نتیجه گیری کلی

نتایج مطالعه حاضر نشان داد چاقی ناشی از تغذیه با غذای پرچرب به واسطه کاهش بیان ژن های درگیر در مسیر سیگنالینگ بیورنز میتوکندریایی و ترموژن، 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 آیریزین و BDNF موجب افزایش بیان ژن های PGC1a و UCP1 شده و در نتیجه از تضعیف عملکرد ترموژن که از اصلی ترین وظایف بافت چربی قهوه ای است می کاهد. در نتیجه می تواند از طریق افزایش مصرف

¹. Norheim F, Langlete TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, et al

². Ricquier

³. Félix-Soriano E, Sáinz N, Gil-Iturbe E, Castilla-Madriral R, et al

⁴. Farshbaf M.J., Garasia S., Moussoki D.P.K., Mondal A.K., Cherkowsky D., Manal N., Alvina K.

⁵. Sleiman S.F., Henry J., Al-Haddad R., El H.L., et al

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 در رشته فیزیولوژی ورزشی است که در گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد 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.



References

- Aldiss P, Lewis JE, Boocock DJ, Miles AK, Bloor I, Ebling FJ, Budge H, Symonds ME.(2019). Interscapular and perivascular brown adipose tissue respond differently to a short-term high-fat diet. *Nutrients*. 2019 May 13;11(5):1065.
- 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.(2011). Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):200-5.
- Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. (2014) 10:24-36.
- Chouchani E.T., Kazak L., Spiegelman B.M.(2017). Mitochondrial reactive oxygen species and adipose tissue thermogenesis: Bridging physiology and mechanisms. *J. Biol. Chem*. 2017;292:16810-16816.
- Collins S., Daniel K.W., Petro A.E., Surwit R.S.(1997). Strain-specific response to β 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice. *Endocrinology*. 1997;138:405-413.
- 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. (2018). Chronic Exercise Improves Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Brown Adipose Tissue. *Front Physiol*. 2018 Aug 17;9:1122.
- De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, Cinti S, Cuppini R. (2013). Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Jun;23(6):582-90.
- Dominy J. E., Jr., Lee Y., Gerhart-Hines Z., Puigserver P. (2010). Nutrient-dependent regulation of PGC- α 's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5. *Biochim. Biophys. Acta* 1804 1676-1683.
- 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.(2018). Chronic Exercise Improves Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Brown Adipose Tissue. *Front Physiol*. 2018 Aug 17;9:1122.
- Farshbaf M.J., Garasia S., Moussoki D.P.K., Mondal A.K., Cherkowsky D., Manal N., Alvina K. (2020). Hippocampal Injection of the Exercise-Induced Myokine Irisin Suppresses Acute Stress-Induced Neurobehavioral Impairment in a Sex-Dependent Manner. *Behav. Neurosci*. 2020;134:233247.
- Félix-Soriano E, Sáinz N, Gil-Iturbe E, Castilla-Madrugal R, Celay J, Fernández-Galilea M, Pejenaute Á, Lostao MP, Martínez-Climent JA, Moreno-Aliaga MJ.(2023). 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.

Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. (2020). Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;(360):1-8.

Joo JI, Yun JW. (2011). 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.

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. (2012). Development of insulin resistance in mice lacking PGC-1alpha in adipose tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109:9635-9640.

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. (2014). IRF4 is a key thermogenic transcriptional partner of PGC-1alpha. *Cell*. 2014;158:69–83.

Lee JH, Park A, Oh KJ, Lee SC, Kim WK, Bae KH. (2019). 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.

Liu X, Zhang Z, Song Y, Xie H, Dong M. (2023). An update on brown adipose tissue and obesity intervention: Function, regulation and therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 11;13:1065263.

Lopez-Vicchi F., De Winne C., Ornstein A.M, Sorianello E., Toneatto J., Becu-Villalobos D. (2020). Severe Hyperprolactinemia Promotes Brown Adipose Tissue Whitening and Aggravates High Fat Diet Induced Metabolic Imbalance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 10;13:883092.

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

Mory G. (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518-25.

Mouton A.J., Li X., Hall M.E., Hall J.E. (2020). Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ. Res*. 2020;126:789-806.

Nikbin S, Tajik A, Allahyari P, Matin G, Hoseini Roote SS, Barati E, Ayazi M, Karimi L, Dayani Yazdi F, Javadinejad N, Azarbayjani MA. (2020). 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.

Nisoli E, Briscini L, Giordano A, Tonello C, Wiesbrock SM, Uysal KT, Cinti S, Carruba MO, Hotamisligil GS. (2000). 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.

Norheim F., Langleite T.M, Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K, Gulseth H.L, Birkeland K.I, Jensen J., Drevon C.A. (2014). The effects of acute and chronic exercise on PGC-



- 1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 2014 Feb;281(3):739-49.
- Od-Ek P, Deenin W, Malakul W, Phoungpetchara I, Tunsophon S.(2020). Anti-obesity effect of *Carica papaya* in high-fat diet fed rats. *Biomed Rep.* 2020 Oct;13(4):30.
- Porras A, Valladares A, Alvarez AM, Roncero C, Benito M.(2002). 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.
- 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.
- Ricquier D. (2006). Fundamental mechanisms of thermogenesis. *C. R. Biol.* 329 578-.685 .
- 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. (2009). 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.
- Rothwell N.J, Stock M.J.(1983). Effects of age on diet-induced thermogenesis and brown adipose tissue metabolism in the rat, *Int. J. Obes* 7 (6) (1983) 583-589.
- Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, Yeh YS, Kuwata H, Tomita K, Goto T, Takahashi N, Kawada T. (2016). 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.
- Sanchez-Delgado G, et al., (2015). Role of exercise in the activation of brown adipose tissue, *Ann. Nutr. Metab* 67 (1) (2015) 21-32.
- Saugen E., Vøllestad N.K. (1995). Nonlinear relationship between heat production and force during voluntary contractions in humans, *J. Appl. Physiol.* 79 (6) (1995) 2043-2049.
- Shen S.H, Singh S.P, Raffaele M, Waldman M., Hochhauser E., Ospino J., Arad M, Peterson S.J. (2022). Adipocyte-Specific Expression of PGC1 α Promotes Adipocyte Browning and Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction in an HO-1-Dependent Fashion. *Antioxidants (Basel).* 2022 Jun 10; 11(6):1147.
- Shin S., Ajuwon K.M.(2018). 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.
- 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. (2016). Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body beta-hydroxybutyrate. *Elife.* 2016; 5:e15092.
- Van Marken Lichtenbelt W. (2012). Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 15 (6) (2012) 547-552.

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

Zouhal H, et al. (2008). Catecholamines and the effects of exercise, training and gender, *Sports Med* 38 (5) (2008) 401-423.