تأثیر توأم تغذیه طولانی‌مدت غذای پرچرب و تمرین منظم هوازی بر بیان ژن UCP1 در چربی قهوه‌ای و ژن سارکولیپین در عضله اسکلتی موش‌های سوری: یک مطالعه تجربی

سعید دانش‌یار*[۱]، فاطمه امیدعلی[۲]، سیدعلا فیضی‌پور[۳]

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: پروتئین غیر جفت کننده یک (UCP1) و سارکولیپین، پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ی گرمازایی غیرلرزشی به ترتیب در بافت چربی قهوه‌ای و عضلات اسکلتی هستند. هدف از این پژوهش، مطالعه‌ی اثر توأم تغذیه طولانی‌مدت غذای پرچرب و تمرین منظم هوازی بر بیان این ژن‌ها در موش‌های سوری بود.

مواد و روش کار: ۲۸ سر موش سوری در چهار گروه ۱) کنترل (۷ سَر)، ۲) غذای پرچرب (۷ سَر)، ۳) تمرین هوازی (۷ سَر)، ۴) غذای پرچرب- تمرین (۷ سَر) قرار گرفتند. موش‌های گروه‌های غذای پرچرب به مدت ۱۲ هفته غذای پرچرب (۴۵ درصد) مصرف کردند. موش‌های گروه‌های تمرینی به مدت شش هفته، تحت تمرین هوازی روی نوارگردان قرار گرفتند. موش‌های گروه غذای پرچرب-تمر ین، علاوه بر داشتن رژیم غذای پرچرب، تحت تمرین هوازی قرار داشتند. برای اندازه‌گیری بیان نسبی ژن UCP1 و سارکولیپین از روش Real Time–PCR استفاده شد.

یافته‌ها: داده‌های این پژوهش نشان داد، تمرین هوازی، تأثیر معنی‌داری در بیان ژن‌های UCP1 و سارکولیپین نداشت (P=۰/۱۷;P=۰/۸۷). بااین‌حال، تغذیه غذای پرچرب موجب افزایش (در حدود سه برابر) در بیان UCP1 و سارکولیپین شد (P=۰/۰۰۰۶; P =۰/۰۰۹). یافته مهم این‌که، تمرین هوازی از افزایش بیان UCP1 و سارکولیپین ناشی از تغذیه پرچرب جلوگیری کرد (P= ۰/۲۹; P=۰/۴۹).

بحث و نتیجه‌گیری: این یافته‌ها دلالت بر این دارند که تمرین منظم هوازی می‌تواند تأثیر افزایشی غذای پرچرب بر عوامل گرمازا یعنی UCP1 و سارکولیپین را محدود کند. بر این اساس، تصور می‌شود، تمرین هوازی از طریق این سازوکار تنظیمی می‌تواند گرمازایی ناشی از تغذیه پرچرب را تعدیل کند.

کلیدواژه‌ها: تغذیه، تمرین ورزشی، گرمازایی ناشی از تغذیه، پروتئین غیر جفت کننده، سارکولیپین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره چهارم، ص ۳۰۲-۲۹۰ ، تیر ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: لرستان، بروجرد، دانشگاه آیت‌الله‌العظمی بروجردی (ره)، کد پستی: ۶۹۱۹۹-۶۹۷۳۷، تلفن: ۰۹۰۳۷۳۲۴۷۹۳

Email: s.daneshyar@abru.ac.ir and s.daneshyar@yahoo.com

مقدمه

چاقی نتیجه بی‌تعادلی بین دریافت و مصرف انرژی است. یک از مؤلفه‌های مربوط به مصرف انرژی، *گرمازایی ناشی از تغذیه*[۴] است (۱). پس از خوردن یک وعده غذایی (از دقایق اول تا ۴۸ ساعت)، انرژی مصرفی بدن به‌صورت موقتی افزایش می‌یابد که معادلِ ۱۰ درصد از کل انرژی مصرفی است (۲). این انرژی صَرفِ فرایند گوارشی در هضم و جذب غذا می‌شود که *گرمازایی ضروری ناشی از تغذیه*[۵] و یا *اثر حرارتی ناشی از غذا*[۶] نامیده می‌شود (۳).

نوع دیگر از گرمازایی ناشی از تغذیه به‌صورت مزمن رخ می‌دهد. به عبارت بهتر، درنتیجه‌ی پرخوری طولانی‌مدت، انرژی مصرفی بدن رو به افزایش می‌گذارد. این انرژی مصرفی، یک مکانیسم *سازشی*[۷] برای حفظ هموستاز انرژی در برابر تعادل انرژی

---

[۱] استادیار، تربیت بدنی (فیزیولوژی بالینی ورزش)، دانشگاه آیت اله بروجردی، لرستان، ایران (نویسنده مسئول)

[۲] مربی، دانشجوی دکتری، تربیت بدنی (فیزیولوژی ورزش)، دانشگاه آیت اله بروجردی، لرستان، ایران

[۳] دانشجوی دکتری، تربیت بدنی (فیزیولوژی ورزش)، دانشگاه شهید رجائی، تهران، ایران

[4] Diet-induced thermogenesis
[5] Obligatory diet-induced thermogenesis
[6] Thermic effect of food
[7] Adaptive

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

مثبت است که *گرمازایی سازشی ناشی از تغذیه*، *گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه* و یا *گرمازایی غیرضروری*[1] *ناشی از تغذیه* نامیده می‌شود (۴،۵). در این پژوهش، (ازاین‌پس) به‌جای ذکر کامل اصطلاح‌های ذکرشده در گرمازایی نوع دو، به ذکر «*گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه*» بسنده می‌شود.

بخشی از انرژی که در فرایند گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه مصرف می‌شود، توسط بافت چربی قهوه‌ای تولید می‌شود. در انسان‌ها، بافت چربی قهوه‌ای به میزان کمی در بخش ترقوه، گردن و ستون فقرات وجود دارد. این بافت در شرایط سرما و پرخوری از طریق عامل *غیر جفت کننده یک* (UCP1[2])، گرما تولید می‌کند (۶،۷). مطالعات نشان داده‌اند که بیان ژن UCP1 (که نشان‌گر مهم گرمازایی در بافت چربی قهوه‌ای است) به دنبال مصرف طولانی غذای پرچرب در بافت چربی قهوه‌ای افزایش می‌یابد (۱۵-۸) که دلالت بر گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه پرچرب دارد.

علاوه بر بافت چربی قهوه‌ای، عضلات اسکلتی که بخش بزرگی از ساختار بدن انسان را شکل می‌دهند، می‌توانند در گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه، نقش قابل‌توجهی داشته باشند. این نوع گرما به‌صورت *غیر لرزشی*[3] یعنی مستقل از انقباضات تارهای عضلانی و فعالیت *لرزشی*[4] (که در شرایط سرما بروز می‌یابد) ایجاد می‌شود (۲۰-۱۶). نتایج تحقیقات اخیر نشان داده‌اند، میزان گرمایی که در عضلات اسکلتی بر پایه مکانیسم غیرلرزشی تولید می‌شود، معادل با ۴۰ الی ۵۰ درصد از انرژی مصرفی ناشی از نرخ متابولیسم استراحتی بدن است (۲۱).

گرمازایی غیرلرزشی در عضلات اسکلتی از طریق مکانیسمِ *چرخه‌ی بیهوده کلسیم* در شبکه ساروپلاسمی ایجاد می‌شود (۲۲،۲۳). در سال‌های اخیر، محققان عامل کلیدی به نام *سارکولیپین*[5] را در سلول‌های عضلانی شناسایی کرده‌اند که می‌تواند این چرخه (کلسیم) را کنترل کند و به‌این‌ترتیب نقش محوری در گرمازایی غیرلرزشی در عضلات اسکلتی ایفا کند (۲۷-۲۴). درواقع، سارکولیپین، پروتئین تنظیم‌کننده‌ای است که با اتصال فیزیکی به پمپ کلسیم سارکوپلاسمی (SERCA)[6] موجب غیر جفت شدن پمپ کلسیم از هیدرولیز ATP می‌شود. به‌این‌ترتیب، بدون آن‌که کلسیمی از سیتوزول به شبکه ساروپلاسمی پمپ شود، ATP تجزیه‌شده و به شکل گرما آزاد می‌شود (۲۷،۲۸).

مطالعات اثبات کرده‌اند، با حذف ژن سارکولیپین، موش‌ها مستعد چاقی می‌شوند (۲۰،۲۶) و در مقابل، افزایش بیان این ژن به‌صورت تراریخته، از چاقی ناشی از غذای پرچرب جلوگیری می‌کند. این یافته‌ها دلالت بر نقش سازشی و محافظتی سارکولیپین در مقابلِ تجمع اضافی انرژی دارد (۳۰-۲۸).

مهم‌تر این‌که، مطالعات نشان داده‌اند، مقدار پروتئین سارکولیپین در عضله نعلی[7] موش‌های دارای رژیم غذایی پرچرب افزایش می‌یابد (۱۶،۲۰،۲۸). این یافته‌ها پیشنهاد می‌دهند که افزایش بیان سارکولیپین که بر اثر مصرف غذای پرچرب حاصل می‌شود، مکانیسم مسئول گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه در سطح عضلات اسکلتی است (۲۰).

در طرف مقابلِ تغذیه پرچرب، تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات استقامتی یا هوازی، از طریق سازوکار انقباضات متوالی تارهای عضلانی، انرژی زیادی را مصرف می‌کنند، و به‌این‌ترتیب می‌توانند تعادل منفی انرژی ایجاد کنند (۳۱). از این حیث، مطالعهِی سازوکارهای کشمکش انرژی ناشی از این دو عامل یعنی تغذیه پرچرب و تمرین ورزشی، می‌تواند ارزشمند باشد.

اثر تمرینات هوازی بر بیان UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای ضدونقیض است. برخی مطالعات، افزایش (۱۳،۳۲) و برخی کاهش (۱۲) بیان این ژن را گزارش کرده‌اند. جالب‌تر این‌که، مشاهده شده است، تمرین هوازی موجب مهارِ افزایش بیان UCP1 ناشی از تغذیه پرکالری (با شکر زیاد) شد (۱۳). بااین‌حال، هنوز تأثیر تمرینات هوازی بر افزایش بیان UCP1 ناشی از غذای پرچرب در بافت چربی قهوه‌ای مشخص نشده است.

همچنین، مطالعات در زمینه اثر تمرین هوازی بر بیان سارکولیپین عضله اسکلتی محدود است. دی اسنو[8] (۲۰۰۹) در پژوهشی، افزایش بیان سارکولیپین به‌دنبال چند هفته تمرین هوازی در عضله نعلی موش را گزارش کرد (۳۳). در مطالعه ذکرشده (دی اسنو)، اثر تغذیه پرچرب به‌تنهایی و همراه با تمرین ورزشی بررسی نشده است. ازآنجاکه مصرف طولانی غذای پرچرب موجب افزایش بیان سارکولیپین می‌شود (که در پاراگراف‌های قبل اشاره شد)، این سؤال مطرح است که آیا تمرین هوازی در شرایط توأم با مصرف غذای پرچرب می‌تواند بیان این ژن‌ها یعنی UCP1 و سارکولیپین را متأثر سازد؟

در این پژوهش، اثر ترکیبی تغذیه طولانی‌مدت پرچرب و تمرین منظم هوازی بر بیان ژن‌های UCP1 و سارکولیپین به

[1] Adaptive, chronic or facultative diet-induced thermogenesis
[2] Uncoupling protein 1 (UCP1)
[3] Non-shivering
[4] Contraction-dependent thermogenesis (shivering mechanism)
[5] Sarcolipin
[6] Sarcoendoplasmic Reticulum ATPases
[7] Soleus
[8] De Snoo

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

ترتیب در بافت چربی قهوه‌ای و عضله اسکلتی بررسی شد تا بتوان پاسخ‌های ذیل را دریافت: یک) اثر تغذیه پرچرب و تمرین هوازی بر سازوکار گرمازایی غیر لرزشی ناشی از UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای و ناشی از سارکولیپین در بافت عضلانی چگونه است؟ و دو) تأثیر تمرین هوازی بر سازوکار گرمازایی ناشی تغذیه پرچرب در سطح چربی قهوه‌ای و عضله اسکلتی به ترتیب از طریق عواملِ UCP1 و سارکولیپین چگونه است؟

مواد و روش کار

آزمودنی‌ها: این مطالعه به‌صورت تجربی با اعمال مداخله‌ها بر موش‌های آزمایشگاهی انجام شد. تعدادی موش سوری نر نژاد C57BL/6 در سن ۴ هفته و با وزن تقریبی ۱۲ گرم از مرکز مطالعات تجربی و مقایسه‌ای دانشگاه علوم پزشکی ایران خریداری شدند. روش نگهداری و اعمال مداخله بر روی موش‌ها بر اساس آئین‌نامه اجرایی اصول اخلاقی در پژوهش‌های علوم پزشکی (راهنمای اخلاق پژوهش بر حیوانات) برای انجام اهداف علمی و آزمایشگاهی با تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه آیت اله بروجردی با شناسه ABRU.AC.IR/15664-96.44 انجام شد. حیوانات در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی لرستان، تحت چرخه خواب‌وبیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. در طول نگهداری حیوانات، آب و غذای استاندارد موش (شرکت خوراک دام به‌پرور کرج) به میزان دلخواه در اختیار آن‌ها گذاشته شد.

غذای پرچرب: موش‌های گروه غذای پرچرب و گروه غذای پرچرب- تمرینی از سن پنج هفتگی تا انتهای پروتکل پژوهش (سن ۱۷ هفته) یعنی به مدت ۱۲ هفته، با غذای پرچرب تغذیه شدند. غذای پرچرب شامل ۴۵ درصد چربی (کیلوکالری)، ۳۵ درصد کربوهیدرات (کیلوکالری) و ۲۰ درصد پروتئین (کیلوکالری) بود؛ معادل با ۴/۶۰ کیلوکالری در گرم (۳۴). به دلیل نبود پلت‌های آماده غذای پرچرب، قرص‌های غذایی توسط شرکت دام طیور ساخته شد. ترکیب غذای پرچرب در جدول ۲ ارائه شده است (۱۵).

موش‌های گروه کنترل و گروه تمرینی با غذای استاندارد موش‌ها تغذیه شدند که شامل ۱۵ درصد چربی (کیلوکالری)، ۶۵ درصد کربوهیدرات (کیلوکالری) و ۲۰ درصد پروتئین (کیلوکالری) بود؛ معادل با ۳/۴۰ کیلوکالری در گرم (۳۵).

تمرین هوازی: موش‌های گروه تمرینی و گروه غذای پرچرب- تمرینی از سن ۱۱ تا انتهای پروتکل پژوهش (سن ۱۷ هفته) یعنی به مدت شش هفته تحت تمرین هوازی قرار گرفتند. تمرین هوازی تجویزشده در این پژوهش دربرگیرنده‌ی دویدن تداومی بر روی نوارگردان ویژه موش (*شرکت پیشرو اندیشه صنعت، مدل SDR148، ساخت ایران*) با شیب صفر درجه، به مدت شش هفته و هفته‌ای پنج جلسه بود که به تمرین استقامتی تداومی نیز معروف است. این پروتکل تمرینی بر اساس افزایش تدریجی بار تمرینی شامل شدت (سرعت) و حجم (مدت) تمرین طراحی شد که در جدول ۳ نشان داده شده است. به‌طور خلاصه، موش‌ها در هفته اول با سرعت ۱۴ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه دویدند و هفته ششم با سرعت ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه (۳۶،۳۷).

دمای خنثی (Thermoneutrality): بر اساس منابع (۴۰-۳۸)، به‌منظور حذف اثر مداخله‌ی دمای معمول نگهداری موش‌ها (یعنی ۲۲ درجه سانتی‌گراد) بر نتایج اصلی پژوهش یعنی اثر تمرینات ورزشی بر فاکتورهای گرمازایی، دمای نگهداری موش‌ها تا ۲±۲۶ درجه سانتی‌گراد افزایش یافت (۳۹).

اندازه‌گیری وزن: وزن موش‌ها به‌صورت هفتگی در طول دوره‌ی پژوهش از طریق ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۱ *ENTRIS (3202-1S S, Artorius, Germany)* اندازه‌گیری شدند و در سه‌نقطه زمانی ذیل گزارش شدند:

۱) قبل از شروع مداخله‌ها (در سن پنج هفته)؛ ۲) قبل از شروع برنامه تمرینی (سن ۱۱ هفته)؛ ۳) پس از پایان مداخله (سن ۱۷ هفته).

جراحی و استخراج بافت: ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از یک شب ناشتایی، حیوانات از طریق تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند (۴۱) بافت چربی قهوه‌ای منطقه بین کتفی و عضله نعلی موش‌ها با جراحی برداشته و پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک توسط ازت مایع فریز و به یخچال ۸۰- سانتی‌گراد *(HAIER refrigerator-freezer; USA)* منتقل شدند.

طراحی و سنتز پرایمر: ابتدا توالی پرایمر ژن‌های UCP1، سارکولیپین ((SLNو ژن GAPDH به‌عنوان ژن خانه گردان (یا ژن کنترل)، از مطالعات گذشته به دست آمد (44-42). سپس ویژگی و کیفیت پرایمر توسط سایت بلست پریمر (*primer-blast/NCBI*) و امکان تشکیل ساختارهای دایمر و سنجاق سر توسط نرم‌افزار اولیگوآنالیزور *(Oligo Analyzer - 1.0.2)* بررسی و مورد تأیید قرار گرفت. پرایمرها توسط شرکت سیناکلون سنتز شدند. مشخصات پرایمرهای سنتز شده در جدول ۱ ذکر شده است.

استخراج RNA: RNA ی بافت چربی طبق دستورالعمل کیت ترایزول (*TRIzol™ Reagent, Thermo fisher*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

Scientific, US) استخراج شد. به‌طور خلاصه: ۵۰ میلی‌گرم از نمونه بافت چربی، پس از افزودن یک میلی‌لیتر محلول ترایزول، از طریق دستگاه همزن هموژن شد (*Overhead stirrers, AT-analogica, FALC, Italy*) بافت هموژن شده در دوره‌های متفاوت سانتریفوژ شد (*Centrifuge, MIKRO 200R, Hettich, Germany*) که محصول آن تشکیل رسوب حاوی RNA بود که پس از اضافه کردن آب دپس (*DEPC-treated Wate -Thermo Scientific-US*) به مدت ۱۰ دقیقه درون دستگاه ترموبلاک (*Thermoblock, TD 200 P1, FALc, Italy*) در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد آنکوبه شد. پس از استخراج، خلوص (در طول‌موج ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر) و غلظت (در طول‌موج ۲۶۰ نانومتر) RNA ی استخراج‌شده توسط دستگاه طیف‌سنجی نور (*Ultrospec 3000, pharmacia biotech, Sweden*) از طریق فرایند جذب نوری (OD) تعیین شد. خلوص بیشتر از ۱/۶ موردقبول واقع شد.

سنتز cDNA: RNA استخراج‌شده، به روش رونویسی معکوس، توسط دستورالعمل کیت سنتز cDNA (*RevertAid First Strand cDNA Synthesis kit, Thermo fisher Scientific, US*) به DNA ی مکمل تبدیل شد. در طی این مرحله، مواد ذیل به کار گرفته شد: رَندم هگزامر (*Rondom Hexamer*)، مهارکننده *RNAase*، آنزیم رونویس معکوس (*Revert Aid*)، بافر و بازهای سازنده *DNA* (*dNTPs*) استفاده شد. برای انجام Real Time-PCR از کیت سایبر پریمکس (*SYBR qPCR Mix, TOYOBO, Japan*)استفاده شد. واکنش‌ها به‌صورت دوتایی در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شدند. مخلوط واکنش شامل سه میکرولیتر cDNA (۱۰ درصد)، نیم میکرولیتر پرایمر رفت (غلظت ۱۰ پیکومول) و نیم میکرولیتر پرایمر معکوس (غلظت ۱۰ پیکومول)، ۱۰ میکرولیتر سایبرپریمیکس، نیم میکرولیتر رنگ مرجع روکس و آب مقطر بود.

تکثیر و پایش از طریق دستگاه کوربت (*RG-6000, Corbett, Australia*)، با برنامه زمانی ذیل صورت گرفت (۴۲).

- *مرحله اول:* واسرشت سازی اولیه: ۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد
- *مرحله دوم:* واسرشت-اتصال-گسترش؛ ۴۰ چرخه: ۱) ۲۰ ثانیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد؛ ۲) ۵۵ ثانیه در دمای ۵۹ درجه قطعه ژنی UCP1؛ ۴۰ ثانیه در دمای ۵۷ درجه سانتی‌گراد برای قطعه ژنی SLN؛ به مدت ۳۵ ثانیه در دمای ۵۶ درجه سانتی‌گراد برای قطعه ژن GAPDH
- *مرحله سوم:* به‌منظور ترسیم دمای ذوب، در انتها یک مرحله واکنشی شامل ۴۰ ثانیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد اضافه گردید.

کمی سازی بیان ژن: به‌منظور کمی سازی میزان بیان ژن، در ابتدا کارایی پرایمرها و PCR (PCR Efficiency) توسط نرم‌افزار LinRegPCR به‌صورت مجزا محاسبه شد. منحنی ذوب موردبررسی قرار گرفت و نمونه‌هایی که نمودار آن‌ها منطبق با الگو نبود، کنار گذاشته شدند. از طریق مدل Pfaffl که در ذیل ذکر شده است، بیان نسبی ژن به‌صورت چندبرابر (Fold Change) محاسبه شد (*Genex16.1*) (۴۵).

$$\text{Fold Change} = \frac{\mathbf{E}_{\mathbf{Tar.}}^{\Delta \mathbf{cp}_{\mathbf{Tar.}}^{(\mathbf{Con.-treat.})}}}{\mathbf{E}_{\mathbf{Ref.}}^{\Delta \mathbf{cp}_{\mathbf{Ref.}}^{(\mathbf{Con.-treat.})}}}$$

- E_{tar}: کارایی PCR مربوط به تکثیر قطعات ژن هدف
- E_{ref}: کارایی PCR مربوط به تکثیر قطعات ژن کنترل
- Δcp_{tar} (con-treat): اختلاف نقطه تقاطع (یا ct) بین ژن هدف در گروه تحت مداخله و گروه کنترل
- Δcp_{ref} (con-treat): اختلاف نقطه تقاطع (یا ct) بین ژن مرجع در گروه تحت مداخله و گروه کنترل

جدول (۱): مشخصات پرایمرهای مورداستفاده

	شماره دستیابی code Accession	پرایمر رفت (Reverse primer) 5′→3′	پرایمر معکوس (Forward primer) 5′→3′	طول قطعه	منبع
سارکولیپین	NM_025540.2	GCTCCTCTTCAGGAAGTGAAG دمای ذوب: ۵۸/۰	TGGCCCCTCAGTATTGGTAGG دمای ذوب: ۶۰/۹	۱۸۲	(۴۲)
UCP1	NM_009463.3	GGCCTCTACGACTCAGTCCA دمای ذوب: ۶۰/۶	TAAGCCGGCTGAGATCTTGT دمای ذوب: ۵۸/۸	۸۴	(۴۳)
GAPDH	NM_001289726.1	AACACTGAGCATCTCCCTCA دمای ذوب: ۵۸/۳	GTGGGTGCAGCGAACTTTAT دمای ذوب: ۵۸/۸	۱۱۳	(۴۴)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

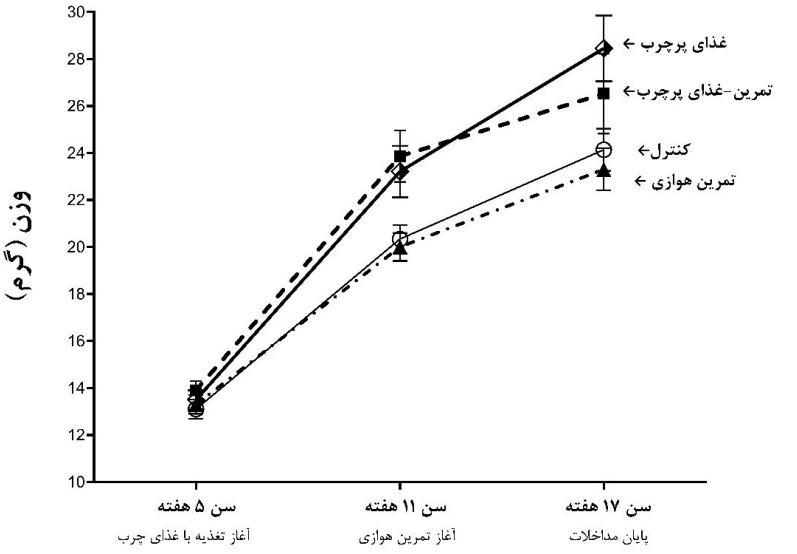
روش‌های آماری: بـه‌منظور تحلیل آماری داده‌های پژوهش و ترسیم نمودار از نرم‌افزار GraphPad *Prism* نسخه ۸،۴،۳ استفاده شد. از آزمون *شاپیرو-ویلک* (*Shapiro-Wilk*)، برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها اسـتفاده شـد. تساوی واریانس گروه‌ها از طریق آزمون *برون* (*Brown-Forsythe test*) موردبررسی قرار گرفت. از تحلیـل واریـانس یـک‌طرفـه *(One Way ANOVA)* برای تحلیل داده‌های مربوط به وزن در گروه‌های موردپژوهش و از آزمون تحلیل واریـانس دوطرفـه *(Two Way ANOVA)* برای تحلیـل اثر غذای پرچرب و تمرین هوازی بر بیـان ژن‌های UCP1 و ســارکولیپین استفاده شد. سطح معنی‌داری برای آزمون‌های آماری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اسـاس آزمون *شـاپیرو-ویلک* مشـخص گردید که داده‌های مربوط به متغیرهای اندازه‌گیری شـــده در گروه‌های موردپژوهش، دارای توزیع نرمالی هســـتند (P>۰/۱۰۰) .هم‌چنین، نتایج آزمون *برون* نشان داد که متغیرها در گروه‌های موردپژوهش دارای تساوی واریـانس هســـتند (P>۰/۱۰۰). شـــکل ۱ افزایش وزن گروه‌های موردپژوهش را طی پروتکـل مـداخله یعنی غذای پرچرب و تمرین هوازی نشـان می‌دهد. در شـکل ۲، مقدار وزن گروه‌ها پس از پایان پروتکل مداخله با یکدیگر مقایسه شده است. بر اساس این مقایسه، وزن گروه غذای پرچرب در قیاس با وزن گروه کنترل و در قیاس با گروه تمرین هوازی بیشتر و معنادار بود (P=۰/۰۰۳; P =۰/۰۰۱).

جدول (۲): ترکیب غذای پرچرب

مواد	مقدار (گرم)
شیر خشک	۲۵
پودر گوشت	۱۶۸
روغن سویا	۶۰
کره حیوانی	۶۰
کنجیده سویا	۱۵۰
گندم	۲۳۵
جو	۱۴۰
ذرت	۴۲
سبوس	۲۰
پودر یونجه	۲۰
نمک	۸
ویتامین	۱۱
مواد معدنی	۱



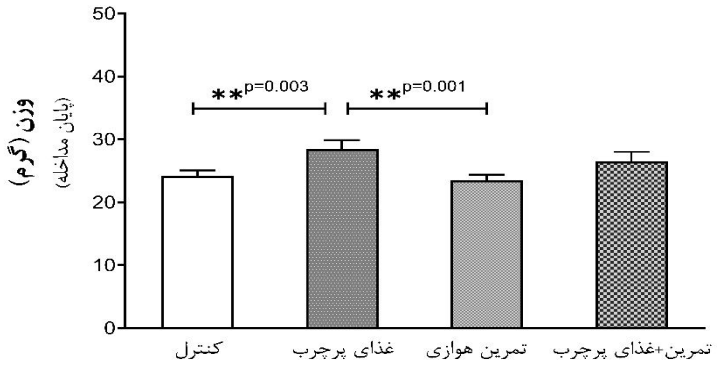
شکل (۱): تغییرات وزن گروه‌های موردپژوهش طی دوره مداخله تحقیق داده‌های نمودار به‌صورت «میانگین ± خطای استاندارد از میانگین» ارائه شده‌اند.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

جدول (۳): پروتکل تمرین هوازی

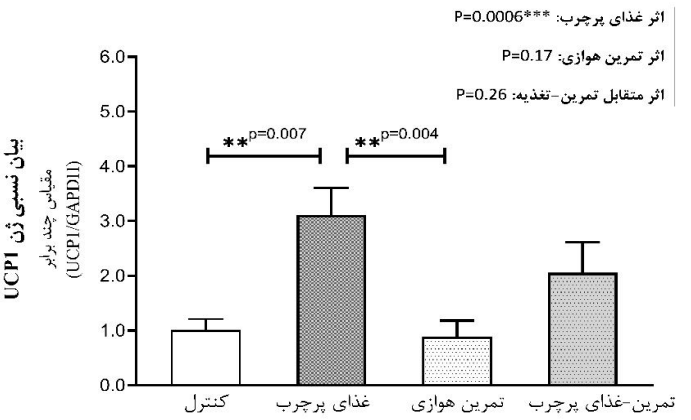
	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت (دقیقه)
هفته‌ی اول	۱۳	۱۵
هفته‌ی دو	۱۵	۲۰
هفته‌ی سوم	۱۶	۲۳
هفته‌ی چهارم	۱۷	۲۵
هفته‌ی پنجم	۱۸	۲۷
هفته‌ی ششم	۲۰	۳۰

شیب نوارگردان صفر درجه است.



شکل (۲): مقایسه وزن گروه‌های موردپژوهش پس از پایان مداخله تحقیق داده‌های نمودار به‌صورت «میانگین ± خطای استاندارد از میانگین» ارائه شده‌اند. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (آزمون تعقیبی توکی) در بالای ستون‌ها نشان داده شده است.

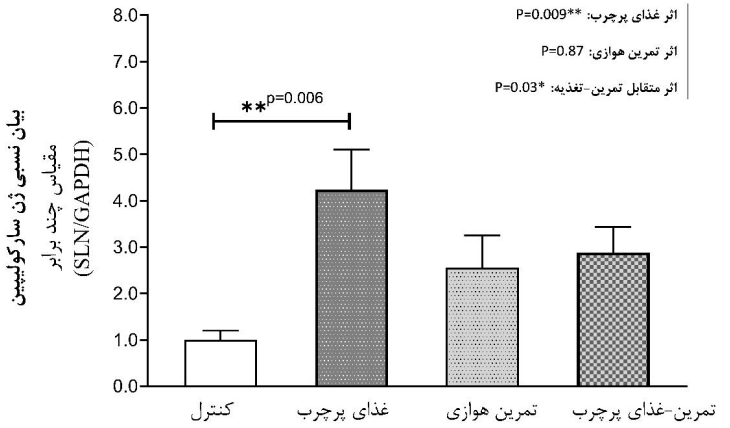
بر اساس آزمون تحلیل واریانس دوطرفه مشخص شد که اثرِ غذای پرچرب بر بیان UCP1 معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۰۶). بااین‌حال، اثر تمرین هوازی (P=۰/۱۷) و اثر متقابل غذای پرچرب و تمرین هوازی(P=۰/۲۶) بر بیان این ژن معنی‌دار نبود (شکل ۳). همچنین، آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان UCP1 در گروه غذای پرچرب در قیاس با گروه کنترل، سه برابر بیشتر بود(P=۰/۰۰۷). بااین‌حال، تغییر بیان UCP1 در گروه تمرین هوازی(P=۰/۹۱) و گروه غذای پرچرب-تمرین هوازی(P=۰/۲۹)، در قیاس با گروه کنترل معنی‌دار نبود (شکل ۳).



شکل (۳): بیان نسبی ژن UCP1 در چربی قهوه‌ای گروه‌های موردپژوهش داده‌های نمودار به‌صورت «میانگین ± خطای استاندارد از میانگین» نمایش داده شده‌اند. نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه در بالای نمودار ارائه شده است. نتایج آزمون تعقیبی توکی در بالای ستون‌ها نشان داده شده است.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه نشـــان داد که اثرِ غذای پـرچـرب (P=۰/۰۰۹) و اثـر متقـابـل غـذای پرچرب و تمرین هوازی(P=۰/۰۳۱) بر بیان سارکولیپین معنی‌دار بود. بااین‌حال، اثر تمرین هوازی بر بیان این ژن معنی‌دار نبود(P=۰/۸۷) (شـــکل ۴). همچنین، آزمون تعقیبی توکی نشـان داد که بیان سارکولیپین در گروهی که غذای پرچرب مصرف کرده بود در قیاس با گروه کنترل، چهار برابر بیشتر بود(P=۰/۰۰۶). بااین‌حال، تغییر بیان سارکولیپین در گروه تمرین هوازی(P=۰/۳۱) و گروه غـذای پرچرب-تمرین هوازی(P=۰/۴۹) در قیاس با گروه کنترل معنی‌دار نبود (شکل ۴).



شکل (۴): بیان نسبی ژن سارکولیپین در عضله اسکلتی گروه‌های موردپژوهش داده‌های نمودار به‌صورت «میانگین ± خطای استاندارد از میانگین» نمایش داده شده‌اند. نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه در بالای نمودار ارائه شده است. نتایج آزمون تعقیبی توکی در بالای ستون‌ها نشان داده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

داده‌های این پژوهش نشـان داد، غذای پرچرب موجب افزایش ســـه برابر در بیـان UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای و افزایش چهار برابر در بیان ســـارکولیپین عضـــله اســـکلتی شـــد. تمرین هوازی به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری در بیان ژن‌های UCP1 و ســـارکولیپین نداشت، اما زمانی که با تغذیه پرچرب توأم شد، از افزایش بیان این ژن‌ها به‌ویژه سارکولیپین ممانعت کرد.

مطالعات گذشته به‌وضوح نشان داده‌اند که بیان UCP1 در سطح رونویسی و پروتئین در بافت چربی قهوه‌ای موش‌های سوری و موش‌های صحرائی تنظیم افزایشی می‌یابد (۱۵-۸). در این پژوهش، مطابق با یافته‌های مطالعات گذشته، تأثیر افزایشی غذای پرچرب بر بیان ژن UCP1 مشاهده شد. به‌طوری‌که بیان UCP1 در موش‌هایی که غذای پرچرب مصرف کرده بودند، در قیاس با گروه کنترل، سه برابر افزایش یافت. این یافته‌ها، دلالت بر بروز گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه پرچرب در سطح بافت چربی قهوه‌ای دارند. تصور می‌شود، این یک مکانیسم سازشی برای حفظ هموستاز انرژی در شرایط تعادل انرژی مثبت است. اهمیت این یافته، از آنجایی افزایش می‌یابد که در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۹، وجود بافت چربی قهوه‌ای (هرچند کم) در بدن انسان‌های بزرگ‌سال کشف شد (۴۶،۴۷). بر اساس این یافته‌ها، به نظر می‌رسد، این سازوکار گرمازایی در چربی قهوه‌ای موجود در بدن انسان‌ها می‌تواند در تعادل انرژی ایفای نقش کند.

در ایـن پژوهش، تمرین هوازی، تغییر معنی‌داری در بیـان UCP1 ایجـاد نکرد. یـافتـه‌هـای مطالعات گذشـــته در این زمینه ضـــدونقیض اســـت. *وو*[1] و همکاران (۲۰۱۴) کاهش مقدار پروتئین UCP1 (۱۲) و در مقـابل *دی‌کوییز*[2] و همکاران (۲۰۱۲) (۱۴) و *آلدیس*[3] و همکاران (۲۰۲۰) (۳۲) افزایش رونویســـی UCP1 را در بافت چربی قهوه‌ای موش‌ها گزارش کرده‌اند.

اگرچـه به‌صـــورت دقیق نمی‌توان دلیل این اختلاف‌ها را بیان کرد، بااین‌حال، تصـور می‌شود، این سه مورد دخیل باشند: ۱) نوع اندازه‌گیری UCP1 یعنی ســـنجش مقدار پروتئین در مقابل میزان رونویســـی. در مطالعه *وو*، میزان پروتئین UCP1 ســـنجیده شـــد،

[1] Wu
[2] de Queiroz
[3] Aldiss

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

درحالی‌که در مطالعه حاضر و دیگر مطالعات میزان رونویسی (بیان mRNA) سنجیده شد. گمان می‌رود که تغییرات رونویسی، ترجمه و پس ترجمه ژن UCP1 در الگوی منطبقی رخ نمی‌دهند. ۲) دمای نگهداری موش‌ها. در این مطالعه موش‌ها در دمای نزدیک به خنثی[4] یعنی ۲۶ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند، درحالی‌که در مطالعه‌ی *دی کوییز*، موش‌ها در دمای معمول نگهداری شدند (یعنی ۲۲ درجه سانتی‌گراد). مطالعات اخیراً نشان داده‌اند، دمای معمول نگهداری موش‌ها یعنی ۲۲ درجه سانتی‌گراد، موجب استرس دمایی (سرمای) مزمن در موش‌ها می‌شود که همین امر موجب افزایش بیان ژن‌های گرمازا همچون UCP1 می‌شود که نتیجه آن اختلال در یافته‌های مطالعات مشابه است (۳۸-۴۰). ۳) نوع تمرین ورزشی، در این مطالعه موش‌ها بر روی نوارگردان تمرین کردند، درحالی‌که در مطالعه‌ی *آلدیس*، موش‌ها به‌صورت شنا تمرین داشتند. اگرچه، هر دو مدل تمرین (یعنی بروی نوارگردان و شنا) تمرین هوازی محسوب می‌شوند، بااین‌حال، تحقیقات نشان داده‌اند، سازگاری‌های ناشی از این دو تمرین، الزاماً یکسان نیست (۴۸،۴۹). احتمال دارد که تمرین ورزشی به‌صورت شنا موجب تحریک متفاوت سازوکارهای بیان ژن UCP1 شده است.

در این پژوهش مشاهده شد، غذای پرچرب و تمرین هوازی، اثر متقابلی در بیان UCP1 نداشتند. همچنین مشاهده شد، میزان بیان گروه غذای پرچرب-تمرین هوازی در قیاس با گروه کنترل معنی‌دار نبود. این یافته به‌صورت غیرمستقیم دلالت بر این دارد که احتمالاً تمرین هوازی تجویزشده، از افزایش بیان UCP1 ناشی از غذای پرچرب ممانعت کرده است. مطابق با این یافته، *دی کوییز* و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که تمرینات استقامتی موجب مهارِ تنظیم افزایشی بیان UCP1 ناشی از غذای پرکالری (غذای با قند بالا) شد (۱۳). بر اساس این یافته‌ها، می‌توان استدلال کرد که تمرین هوازی تجویزشده، احتمالاً گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه پرچرب را در سطح بافت چربی قهوه‌ای تعدیل کرده است. به نظر می‌رسد، این یک مکانیسم سازشی برای پیشگیری از هدر رفتِ بیش‌ازحد انرژی باشد.

مهم‌ترین مکانیسم مسئول بیان ژن UCP1 در چربی قهوه‌ای، مسیر پیام‌رسانی بتا آدرنرژیک[5] است (۵۰). این مسیر پیام‌رسانی موجب تحریک رونویسی ژن UCP1 می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که تغذیه پرکالری از طریق تحریک سیستم عصب سمپاتیک، موجب رهایش نوراپی‌نفرین و تحریک مسیر پیام‌رسانی بتا آدرنرژیک می‌شود که نتیجه آن افزایش بیان ژن UCP1 و القاء گرمازایی ناشی از تغذیه است (۵۱،۵۲). بااین‌حال، پاسخ این سؤال که تمرین هوازی تجویزشده با چه مکانیسمی این تنظیم افزایشی را تنزل می‌دهد، مشخص نیست.

مطالعات اخیراً نشان داده‌اند، میزان پروتئین سارکولیپین در عضله نعلی موش‌هایی که دارای رژیم غذای پرچرب هستند، افزایش می‌یابد (۱۶،۲۰،۲۸). همچنین، در این پژوهش، مطابق با مطالعات گذشته، مشاهده شد، غذای پرچرب، موجب افزایش بیان ژن سارکولیپین شد. به‌طوری‌که بیان آن در موش‌هایی که غذای پرچرب مصرف کرده بود، در قیاس با گروه کنترل، چهار برابر افزایش یافت. یافته‌ی این پژوهش در کنار یافته‌های مطالعات گذشته می‌تواند دلالت بر این داشته باشد که دریافت غذای پرچرب در طولانی‌مدت، موجب تقویت گرمازایی سازشی (گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه) در سطح عضلات اسکلتی می‌شود. ازآنجاکه عضلات اسکلتی بیش از ۴۰ درصد از بدن را تشکیل می‌دهند، ازاین‌رو کوچک‌ترین افزایش در فعالیت گرمازایی این بافت موجب اثرات متابولیکی قوی در بدن خواهد شد (۱۷،۱۹،۵۳). بنابراین، گمان می‌رود، افزایش بیان سارکولیپین ناشی از غذای پرچرب، سهم مهمی در گرمازایی سازشی ناشی از تغذیه دارد.

یافته‌ی دیگر این پژوهش این بود که تمرین هوازی، تأثیر معنی‌داری در بیان سارکولیپین نگذاشت. به‌طوری‌که بیان سارکولیپین در گروهی که تمرین هوازی داشتند، در قیاس با گروه کنترل افزایش معناداری نیافت. برخلاف یافته‌ی این پژوهش، *دی اسنو*[6] (۲۰۰۹) (۳۳) گزارش کرده است که تمرین هوازی به‌صورت دویدن روی چرخ گردان[7] موجب افزایش بیان سارکولیپین در عضله نعلی موش می‌شود. دلیل این اختلاف، احتمالاً مربوط به دمای نگهداری موش‌ها و مدل تمرین تجویزشده باشد. همان‌طور که در پاراگراف‌های قبلی ذکر شد، در این پژوهش، موش‌ها در دمای ۲۶ درجه سانتی‌گراد (نزدیک به شرایط دمای خنثی) نگهداری شدند، درحالی‌که در مطالعات گذشته، موش‌ها در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، دمای معمول نگهداری موش‌ها اخیراً به‌عنوان متغیر مداخله‌گر در مطالعات مربوط به گرمازایی شناخته شده است (۵۴). به‌علاوه، ناهم‌سو با یافته این پژوهش، در مطالعاتی که از تمرینات مقاومتی به‌صورت اضافه‌بار[8] استفاده شده بود، افزایش بیان سارکولیپین مشاهده شد (۵۵،۵۶). تصور می‌شود، مکانیسم‌های تأثیر تمرین مقاومتی و تمرین هوازی بر بیان سارکولیپین متفاوت از هم هستند؛ چراکه ثابت شده است که تمرین مقاومتی و تمرین

[4] Thermoneutrality
[5] □3-adernergic
[6] de Snoo
[7] Wheel running
[8] Overload

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

استقامتی از طریق مکانیسم‌های متفاوت، سازگاری‌های بدن به‌ویژه سازگاری عضلانی را بِنا می‌گذارند (۵۷).

یافته‌ی اصلی این پژوهش این بود که تمرین هوازی همراه غذای پرچرب، اثر متقابل در بیان سارکولیپین عضله داشتند. برخلاف گروه غذای پرچرب که در آن افزایش بیان سارکولیپین مشاهده شد (در پاراگراف‌های قبل ذکر شد)، میزان بیان سارکولیپین در گروه غذای پرچرب-تمرین هوازی در قیاس با گروه کنترل افزایش نیافت. این یافته به‌طور غیرمستقیم بر این دلالت دارد که احتمالاً تمرین هوازی، اثر افزایشی ناشی از غذای پرچرب در بیان سارکولیپین را محدود کرده است. بر اساس این یافته می‌توان استدلال کرد که تمرین هوازی، احتمالاً گرمازایی مزمن ناشی از تغذیه پرچرب را در سطح عضلات اسکلتی تعدیل می‌کند.

مکانیسم‌های مسئول در بیان ژن سارکولیپین تاکنون مشخص نشده است. اما برخی از پژوهشگران، نقش احتمالی مسیر سیگنالینگ لپتین[9] و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید را در القاء بیان این ژن را مطرح کرده‌اند (۵۸). همچنین مطالعاتی وجود دارد که نشان داده‌اند، هورمون‌های تیروئیدی (T3/T4) می‌توانند بیان سارکولیپین را در سطح عضله قلب کاهش دهند (۵۹). باوجوداین، تأثیر میانجی کننده این هورمون‌ها در سطح عضله اسکلتی، تاکنون مشخص نشده است. بنابراین، تعیین سازوکار القاء این ژن نیاز به مطالعات دقیق دارد.

نتیجه‌گیری

به‌صورت کلی، یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف طولانی غذای پرچرب، موجب افزایش بیان UCP1 و سارکولیپین به ترتیب در بافت چربی قهوه‌ای و بافت عضلانی شد. از طرف دیگر، مشاهده شد، تمرین منظم هوازی از افزایش (ناشی از غذای پرچرب) این ژن‌ها پیشگیری کرد.

بر اساس این یافته‌ها، می‌توان استدلال کرد که توأم شدن تغذیه طولانی پرچرب و تمرین منظم هوازی، موجب بروز کشمکش‌های تنظیم‌کننده انرژی و گرمازایی می‌شوند. به عبارت بهتر، در شرایطی که دریافت انرژی به‌صورت تغذیه پرچرب افزایش می‌یابد، سازوکار مصرف‌کننده انرژی یعنی گرمازایی ناشی از تغذیه پرچرب فعال می‌شود تا از تجمع بیش‌ازحد انرژی جلوگیری شود و تعادل انرژی برقرار شود. اما در شرایطی که علاوه بر تغذیه غذای پرچرب، تمرین هوازی که ذاتاً خاصیت مصرف‌کنندگی انرژی دارد، تجویز می‌شود، ضرورت به‌کارگیری سازوکار مصرف‌کنندگی انرژی مربوط به تغذیه (یعنی گرمازایی ناشی از تغذیه پرچرب) کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد، این تنظیم کاهشی، به‌منظور پیشگیری از مصرف بیش‌ازحد انرژی و برقراری موازنه انرژی باشد.

پیشنهاد این است که در این زمینه، مطالعات بیشتر و دقیق‌تری صورت بگیرد تا بر اساس آن بتوان برنامه غذایی-ورزشی مناسبی به‌منظور کنترل وزن طراحی و تجویز شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از طرح پژوهشی (۱۵۶۶۴-۱۳۷۲۹) با حمایت مالی دانشگاه آیت‌الله‌العظمی بروجردی (ره) انجام شده است. از این حیث، از مسئولین پژوهشی دانشگاه به جهت همکاری‌های صورت گرفته، کمال تشکر به عمل می‌آید. از سرکار خانم دکتر فاطمه جلالی به جهت همکاری در اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی و دکتر پویا امینی به جهت ارائه مشاوره‌های ارزشمند در مورد آنالیز آماری تشکر می‌شود.

References

1. Joosen AM, Westerterp KR. Energy expenditure during overfeeding. Nutr Metab 2006; 3(1): 25
2. Calcagno M, Kahleova H, Alwarith J, Burgess NN, Flores RA, Busta ML, et al. The Thermic Effect of Food: A Review. J Am Coll Nutr 2011; 38(6): 547-51.
3. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. Nutr Metab (Lond) 2004; 1(1): 1-5.
4. Rosenbaum M,Leibel RL. Adaptive thermogenesis in humans. Int J Obes 2010; 34(1): S47-55.
5. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP ,Schutz Y. Adaptive thermogenesis in human body weight regulation: more of a concept than a measurable entity? Obes Rev 2012; 13(2):105-21.
6. von Essen G, Lindsund E, Cannon B, Nedergaard J. Adaptive facultative diet-induced thermogenesis in wild-type but not in UCP1-ablated mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2017; 313(5): E515-27.
7. Saito M, Matsushita M, Yoneshiro T, Okamatsu-Ogura Y. Brown Adipose Tissue, Diet-Induced

[9] Leptin

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. Front Endocrinol 2020;11:222.

8. García-Ruiz E, Reynés B, Díaz-Rúa R, Ceresi E, Oliver P, Palou A. The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. Int J Obes 2015; 39(11):1619-29.
9. Hansen IR, Jansson KM, Cannon B, Nedergaard J. Contrasting effects of cold acclimation versus obesogenic diets on chemerin gene expression in brown and brite adipose tissues. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2014; 1841(12):1691-9.
10. Weiner J, Rohde K, Krause K, Zieger K, Klöting N, Kralisch S, et al. Brown adipose tissue (BAT) specific vaspin expression is increased after obesogenic diets and cold exposure and linked to acute changes in DNA-methylation. Mol Metab 2017; 6 (6): 482-93.
11. Da Eira DP. High-Fat Diet Enhances Triglyceride Recycling, Impairs UCP1-Mediated Thermogenic Activity, and Causes Insulin Resistance in Rat Brown Adipocytes. yorkspace.library.yorku.ca. 2019.
12. Wu MV, Bikopoulos G, Hung S, Ceddia RB. Thermogenic capacity is antagonistically regulated in classical brown and white subcutaneous fat depots by high fat diet and endurance training in rats impact on whole-body energy expenditure. J Biol Chem 2014; 289 (49): 34129-40.
13. de Queiroz KB, Rodovalho GV, Guimaraes JB, de Lima DC, Coimbra CC, Evangelista EA, et al. Endurance training blocks uncoupling protein 1 up-regulation in brown adipose tissue while increasing uncoupling protein 3 in the muscle tissue of rats fed with a high-sugar diet. Nutr Res 2012; 32 (9): 709-717.
14. Xu X, Ying Z, Cai M, Xu Z, Li Y, Jiang SY, et al. Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011; 300 (5): R1115-25.
15. Shirkhani S, Marandi SM, Kazeminasab F, Esmaeili M, Ghaedi K, Esfarjani F, et al. Comparative studies on the effects of high-fat diet, endurance training and obesity on Ucp1 expression in male C57BL/6 mice. Gene 2018; 676: 16-21.
16. Bombardier E, Smith IC, Gamu D, Fajardo VA, Vigna C, Sayer RA, et al. Sarcolipin trumps β-adrenergic receptor signaling as the favored mechanism for muscle-based diet-induced thermogenesis. FASEB J 2013; 27 (9): 3871-8.
17. Periasamy M, Herrera JL, Reis FC. Skeletal muscle thermogenesis and its role in whole body energy metabolism. Diabetes Metab J 2017; 41 (5): 327-36.
18. Rowland LA, Bal NC, Periasamy M. The role of skeletal ‐ muscle ‐ based thermogenic mechanisms in vertebrate endothermy. Biol Rev 2015; 90 (4): 1279-97.
19. Bal NC, Maurya SK, Singh S, Wehrens XH, Periasamy M. Increased reliance on muscle-based thermogenesis upon acute minimization of brown adipose tissue function. J Biol Chem 2016; 291 (33): 17247-57.
20. Rowland LA, Maurya SK, Bal NC, Kozak L, Periasamy M. Sarcolipin and uncoupling protein 1 play distinct roles in diet ‐ induced thermogenesis and do not compensate for one another. Obesity 2016; 24 (7): 1430-3.
21. Smith IC, Bombardier E, Vigna C, Tupling AR. ATP consumption by sarcoplasmic reticulum Ca2+ pumps accounts for 40-50 %of resting metabolic rate in mouse fast and slow twitch skeletal muscle. PloS one 2013; 8(7): e68924.
22. Periasamy M, Maurya SK, Sahoo SK, Singh S, Reis FC, Bal NC. Role of SERCA pump in muscle thermogenesis and metabolism. Compr Physiol 2011; 7(3): 879-90.
23. Pant M, Bal NC, Periasamy M. Sarcolipin: a key thermogenic and metabolic regulator in skeletal muscle. Trends Endocrinol Metab 2016; 27 (12): 881-92.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

24. Campbell KL, Dicke AA. Sarcolipin makes heat, but is it adaptive thermogenesis? Front Physiol 2018; 9: 714.
25. Gamu D, Juracic ES, Hall KJ, Tupling AR. The sarcoplasmic reticulum and SERCA: a nexus for muscular adaptive thermogenesis. Appl Physiol Nutr Metab 2020;45(1):1-10.
26. Gamu D, Bombardier E, Smith IC, Fajardo VA, Tupling AR. Sarcolipin provides a novel muscle-based mechanism for adaptive thermogenesis. Exerc Sport Sci Rev 2014; 42 (3): 136-42.
27. Bal NC, Periasamy M. Uncoupling of sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase pump activity by sarcolipin as the basis for muscle non-shivering thermogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2020; 375 (1793): 20190135.
28. Bal NC, Maurya SK, Sopariwala DH, Sahoo SK, Gupta SC, Shaikh SA, et al. Sarcolipin is a newly identified regulator of muscle-based thermogenesis in mammals. Nat Med 2012; 18 (10): 1575.
29. Maurya SK, Bal NC, Sopariwala DH, Pant M, Rowland LA, Shaikh SA, et al. Sarcolipin is a key determinant of the basal metabolic rate, and its overexpression enhances energy expenditure and resistance against diet-induced obesity. J Biol Chem 2015; 290 (17): 10840-9.
30. Maurya SK, Herrera JL, Sahoo SK, Reis FC, Vega RB, Kelly DP, et al. Sarcolipin signaling promotes mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism in skeletal muscle. Cell Rep 2018; 24 (11): 2919-31.
31. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. Prog Cardiovasc Dis 2014; 56 (4): 441-7.
32. Aldiss P, Lewis JE, Lupini I, Bloor I, Chavoshinejad R, Boocock DJ, et al. Exercise training in obese rats does not induce browning at thermoneutrality and induces a muscle-like signature in brown adipose tissue. Front Endocrinol 2020; 11: 97.
33. de Snoo M, Responses of mouse skeletal muscle to endurance exercise. Functional, metabolic, and genomic adaptations. (dissertation). Utrecht University; 2009.
34. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. Nutr Res Rev 2010; 23 (2): 270-99.
35. Benoit B, Plaisancie P, Awada M, Géloën A, Estienne M, Capel F, et al. High-fat diet action on adiposity, inflammation, and insulin sensitivity depends on the control low-fat diet. Nutr Res 2013; 33 (11): 952-60.
36. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. Eur Heart J 2007; 14 (6): 753-60.
37. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. Physiol Res 2010; 59 (5): 633.
38. David JM, Chatziioannou AF, Taschereau R, Wang H ,Stout DB. The hidden cost of housing practices: using noninvasive imaging to quantify the metabolic demands of chronic cold stress of laboratory mice. Comp Med 2013; 63 (5): 386-91.
39. Fischer AW, Cannon B, Nedergaard J. Optimal housing temperatures for mice to mimic the thermal environment of humans: An experimental study. Mol Metab 2018; 7 161-70.
40. Bastías-Pérez M, Zagmutt S, Soler-Vázquez MC, Serra D, Mera P, Herrero L. Impact of adaptive thermogenesis in mice on the treatment of obesity. Cells 2020; 9 (2): 316.
41. Arras M, Autenried P, Rettich A, Spaeni D, Rülicke T. Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth. Comp Med 2001; 51(5):443-56
42. Pant M, Bal NC, Periasamy M. Cold adaptation overrides developmental regulation of sarcolipin expression in mice skeletal muscle: SOS for muscle-based thermogenesis? J Exp Bio 2015; 218 (15): 2321-5.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

43. Kalinovich AV, de Jong JM, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. Biochimie 2017; 134 127-37.
44. Parousis A, Carter HN, Tran C, Erlich AT, Mesbah Moosavi ZS, Pauly M, et al. Contractile activity attenuates autophagy suppression and reverses mitochondrial defects in skeletal muscle cells. Autophagy 2018; 14 (11): 1886-97.
45. Wong ML, Medrano JF. Real-time PCR for mRNA quantitation. BioTechniques 2005; 39 (1): 75-85.
46. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293 (2): E444-52.
47. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009; 360 (15): 1509-17.
48. Moura EdOCd, Tanaka K, Gomes MFP, Nogueira E, Gomes R, Estadella D, et al. Comparison between the effects of swimming and treadmill-based aerobic training protocols in diabetic rats. Int J Cardiovasc Sci 2018; 31 (6): 610-8.
49. Baptista S, Piloto N, Reis F, Teixeira-de-Lemos E, Garrido A, Dias A, et al. Treadmill running and swimming imposes distinct cardiovascular physiological adaptations in the rat: focus on serotonergic and sympathetic nervous systems modulation. Acta Physiol Hung 2008; 95 (4): 365-81.
50. Wankhade UD, Shen M, Yadav H, Thakali KM. Novel Browning Agents, Mechanisms, and Therapeutic Potentials of Brown Adipose Tissue. Biomed Res Int 2016; 2016: 2365609.
51. Bachman ES, Dhillon H, Zhang C-Y, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, et al. βAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. Science 2002; 297 (5582): 843-5.
52. Lowell BB, Bachman ES. β-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. J Biol Chem 2003; 278 (32): 29385-8.
53. Fuller-Jackson J-P, Henry BA. Adipose and skeletal muscle thermogenesis: studies from large animals. Endocrinology 2018; 237 (3): R99-115.
54. Raun SH, Henriquez-Olguín C, Karavaeva I, Ali M, Møller LLV, Kot W, et al. Housing temperature influences exercise training adaptations in mice. Nat Commun 2020; 11 (1): 1560.
55. Riedl I, Osler ME, Björnholm M, Egan B, Nader GA, Chibalin AV, et al. AMPKγ3 is dispensable for skeletal muscle hypertrophy induced by functional overload. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016; 310 (6): E461-72.
56. Fajardo VA, Rietze BA, Chambers PJ, Bellissimo C, Bombardier E, Quadrilatero J, et al. Effects of sarcolipin deletion on skeletal muscle adaptive responses to functional overload and unload. Am J Physiol Cell Physiol 2017; 313 (2): C154-61.
57. Hughes DC, Ellefsen S, Baar K. Adaptations to Endurance and Strength Training. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8 (6): a029769.
58. Ukropec J, Anunciado RV, Ravussin Y, Kozak LP. Leptin is required for uncoupling protein-1-independent thermogenesis during cold stress. Endocrinology 2006; 147 (5): 2468-80.
59. Minamisawa S, Uemura N, Sato Y, Yokoyama U, Yamaguchi T, Inoue K, et al. Post‐transcriptional downregulation of sarcolipin mRNA by triiodothyronine in the atrial myocardium. FEBS letters 2006; 580 (9): 2247-52.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]

Original Article

THE COMBINED EFFECT OF LONG-TERM FEEDING OF HIGH-FAT DIET AND REGULAR AEROBIC TRAINING ON GENE EXPRESSION OF UNCOUPLING PROTEIN 1 (UCP1) IN BROWN ADIPOSE TISSUE AND SARCOLIPIN (SLN) IN SOLEUS MUSCLE OF MICE: AN EXPERIMENTAL STUDY

Saeed Daneshyar[1], Fatemeh OmidAli[2], SeydAla Feizipour[3]*

Received: 09 March, 2021; Accepted: 08 December, 2021

Abstract

Background & Aims*:* Uncoupling protein 1 (UCP1) and Sarcolipin (SLN) are regulator proteins in non-shivering thermogenesis in brown adipose tissue and skeletal muscle (SM), respectively. This study aimed to investigate the combined effects of long-term feeding of a high-fat diet and regular aerobic training on its gene expression in mice.

Materials & Methods: 28 mice were assigned into four groups including; 1) control (n=7), 2) High Fat Diet (HFD), 3) Aerobic Training (AT) (n=7), and 4) High Fat Diet- Aerobic Training (HFD-AT) (n=7). The subjects of the HFD group were fed with a high-fat diet (fat= 45%) for 12 weeks. The mice of AT group underwent aerobic training on a treadmill for six weeks. HFD-AT group underwent the aerobic training in addition to a high fat diet. The Real-Time–PCR method was used to measure the gene expression of UCP1 and SLN.

Results: Data showed that the aerobic training did not significantly affect the expressions of UCP1 and SLN (p=0.17; p=0.87). However, a high-fat diet caused an increase (approximately three-fold) in the expression of UCP1 and SLN (p=0.0006; p=0.009). Basically, the aerobic training prevented the HFD-induced increase of UCP1 and SLN (p=0.29; p=0.49).

Conclusion: These results indicated that regular aerobic training could limit the increasing effect of the high-fat diet on thermogenic factors, i.e., UCP1 and SLN. Based on this, it seems that aerobic training could modulate diet-induced thermogenesis by these regulating mechanisms.

Keywords*:* Nutrition, Exercise training, Diet-induced thermogenesis, UCP1, Sarcolipin

Address: Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Ayatollah Alozma Boroujerdi University, Boroujerd, Lorestan, Iran
Tel: +989037324793
Email: s.daneshyar@abru.ac.ir and s.daneshyar@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(4): 302 ISSN: 2717-008X

[1] Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Ayatollah Alozma Boroujerdi University, Lorestan, Lorestan, Iran (Corresponding Author)
[2] Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Ayatollah Alozma Boroujerdi University, Lorestan, Iran
[3] Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Shahid Rajaee University, Tehran, Iran

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-19]