

علوم زیستی ورزشی - پاییز ۱۳۹۸
دوره ۱۱، شماره ۳، ص: ۲۸۲ - ۲۷۱
تاریخ دریافت: ۹۵/ ۱۱ / ۱۶
تاریخ پذیرش: ۹۶ / ۰۳ / ۰۸

اثر تمرینات هوازی تداومی (CAT) و تناوبی شدید (HIIT) بر بیان ژن «پروتئین دارای منطقه تنظیمی مثبت ۱۶» (PRDM16) در بافت چربی سفید موش‌های صحرایی ویستار

سمانه افشاری^۱ - محمدرضا کردی^{۲*} - مهسا محمدآملی^۳ - سعید دانش‌یار^۴

۱. کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران ۳. استاد، گروه
ایمونولوژی تیک، مرکز تحقیقات عدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران ۴. استادیار، گروه
تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آیت الله العظمی بروجردی (ره)، بروجرد، لرستان

چکیده

مطالعات گذشته، اثر تمرین هوازی تداومی (CAT) را بر بیان ژن «پروتئین دارای منطقه تنظیمی مثبت ۱۶» (PRDM16) در بافت چربی سفید بررسی کرده‌اند. با این حال، تاکنون مطالعه‌ای اثر انواع مدل‌های تمرینی به‌ویژه تمرین تناوبی شدید (HIIT) را بر بیان این ژن مطالعه نکرده است. بنابراین، در این مطالعه، اثر دو شیوه تمرین هوازی تداومی (CAT) و همچنین دو شیوه تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر بیان این ژن بررسی شد. ۴۰ سر رت به صورت تصادفی به پنج گروه: کنترل، تمرین هوازی با حجم متوسط، تمرین هوازی با حجم زیاد، تمرین تناوبی شدید با حجم متوسط و تمرین تناوبی شدید با حجم زیاد تقسیم شدند. آزمودنی‌های گروه‌های تمرینی، به مدت ۸ هفته، هفته‌ای ۵ جلسه، تحت دو شیوه تمرین هوازی تداومی و دو شیوه تناوبی شدید بر روی نوار گردان قرار گرفتند. پس از اتمام پروتکل تمرین، آزمودنی‌ها بی‌هوش شده و بافت چربی زیرپوستی برداشته شدند. برای اندازه‌گیری بیان نسبی ژن PRDM16 از روش Real Time-PCR استفاده شد. داده‌ها نشان داد میزان بیان ژن PRDM16 در دو گروه «تمرین هوازی تداومی با حجم متوسط» و «با حجم زیاد» و در دو گروه «تمرین تناوبی شدید با حجم متوسط» و «حجم نسبتاً زیاد»، تفاوت معناداری در قیاس با گروه کنترل نداشت ($P > 0.05$). یافته‌های این مطالعه دلالت بر این دارند که تمرینات ورزشی اعم از تمرین هوازی تداومی و تمرین تناوبی شدید، تغییری در بیان ژن PRDM16 در بافت چربی زیرپوستی ایجاد نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی

بافت چربی سفید، تمرین تناوبی شدید، تمرین هوازی تداومی، PRDM16

مقدمه

تغییرپذیری بافت چربی سفید، موضوعی است که اخیراً بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. مطالعات نشان می‌دهند، بافت چربی سفید در پاسخ به برخی محرک‌ها همچون مواجهه با سرمای مزمن و تحریک بتا آدرنرژیک یا دیگر عوامل دارویی و تغذیه‌ای، تظاهر به قهوه‌ای می‌یابد (۱-۴). این پدیده که قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید نام دارد، در نتیجه ظهور سلول‌های شبه قهوه‌ای یا بریت آبیج^۴ در بین سلول‌های سفید بافت چربی سفید حاصل می‌شود (۵،۱). از آنجا که قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید موجب گرمازایی و مصرف انرژی می‌شود، این پدیده، به‌عنوان هدف درمانی برای افزایش مصرف انرژی و مقابله با چاقی مطرح شده است (۶،۲). اصلی‌ترین عامل قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، افزایش بیان ژن‌های ویژه بافت چربی قهوه‌ای همچون UCP-1^۵، Cidea^۵، Elovl3^۶ و PGC-1 α ^۷ سلول‌های شبه‌قهوه‌ای است (۱). عوامل رونویسی متعددی در بیان ژن‌های ویژه چربی قهوه‌ای نقش دارند (۷). از مهم‌ترین عوامل رونویسی، «پروتئین دارای منطقه تنظیمی مثبت ۱۶» (PRDM16) است (۸،۱). PRDM16، هم‌تنظیم‌گر رونویسی است که نمو سلول‌های چربی قهوه‌ای را در بافت چربی قهوه‌ای کلاسیک بر عهده دارد. PRDM16 به میزان بسیار زیادی در بافت چربی قهوه‌ای و به مقدار نسبی کمتری در بافت چربی سفید زیرپوستی بیان می‌شود (۸). این هم‌تنظیم‌گر با تعامل فیزیکی با فاکتورهای رونویسی یعنی PPAR^{۱۰} و C/EBP^{۱۱} و کوفاکتورهای رونویسی یعنی PGC-1 α و PGC-1 β موجب القای بیان ژن‌های منتخب چربی قهوه‌ای (UCP-1, Elovl3 & Cidea) می‌شود (۹،۸). مطالعات نشان می‌دهند، افزایش فعالیت PRDM16 در بافت چربی سفید، به بیش تنظیمی ژن‌های منتخب قهوه‌ای همچون UCP-1، CIDEA، Dio2^{۱۲} و PGC-1 α و تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید به شبه‌قهوه‌ای در چربی سفید زیرپوستی منجر می‌شود (۸-۱۰).

1. Browning of WAT
2. Brown-like adipocyte
3. Brite
4. Beige
5. UnCoupling Protein
6. Cell-death-inducing DFF45-Like Effector A
7. Elongation of Very Long Chain Fatty Acids 3 (ELOVL3)
8. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha (PGC-1 α)
9. Positive regulatory (PR) domain-containing protein 16
10. Peroxisome Proliferator- Activated Receptor
11. cAMP Response Element Binding Protein
12. Deiodinase Type 2 (Dio2)

مطالعات گذشته، اثر محرک‌های مختلف همچون سرما و محرک بتاآدرنرژیک را در القای بیان ژن‌های ویژه چربی قهوه‌ای (همچون UCP-1)، عوامل رونویسی (درگیر در بیان ژن‌های ویژه چربی قهوه‌ای) و همچنین قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید نشان داده‌اند (۱، ۱۱). مطالعات اخیر نیز به وضوح، اثر تمرینات ورزشی را در بیان ژن‌های چربی قهوه‌ای همچون UCP-1 و قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید آشکار کرده‌اند (۱۶-۱۲). برخی از این مطالعات، اثر تمرین ورزشی را بر میزان بیان عامل رونویسی PRDM16 بررسی کرده‌اند. با این حال، افزایش بیان ژن این عامل رونویسی در هیچ‌یک از این مطالعات مشاهده نشده است. با این حال، در بررسی مطالعات مذکور، چندین مسئله مهم مطرح است:

۱. مطالعات گذشته، تنها اثر تمرینات هوازی تداومی را بر بیان ژن PRDM16 بررسی کرده‌اند (۱۶، ۱۴، ۱۲) و تاکنون هیچ مطالعه‌ای اثر تمرینات تناوبی شدید^۱ (HIIT) را بر بیان ژن PRDM16 بررسی نکرده است. این در حالی است که بر پایه تحقیقات گذشته (۱۷)، تصور می‌شود سازوکارها و مسیرهای پیام‌رسانی منتج به بیان ژن ناشی از این دو شیوه تمرینی یعنی «تداومی هوازی» و «تناوبی شدید» متفاوت از یکدیگرند. بنابراین، تغییرات در بیان ژن PRDM16 ناشی از تمرین هوازی، الزاماً نمی‌تواند بر تغییرات این ژن به دنبال تمرین تناوبی شدید، دلالت داشته باشد.

۲. حجم و شدت تمرین، از عوامل مؤثر در القای بیان ژن محسوب می‌شوند. برنامه تمرینی مطالعات گذشته، تداومی هوازی با حجم متوسط بود (۱۶، ۱۴). از این رو، هنوز مشخص نیست که آیا «تمرین هوازی با حجم زیاد»، اثری مشابه یا متفاوت از «تمرین هوازی با حجم متوسط» بر بیان ژن PRDM16 دارد.

۳. بیشتر مطالعات، بیان ژن PRDM16 را در نمونه‌های بافت چربی احشایی مطالعه کرده‌اند (۱۶، ۱۴) و هنگامی که بافت چربی سفید زیرپوستی مطالعه شده، مدت زمان ارائه تمرین هوازی تداومی، کوتاه‌مدت بوده است (زیر ۳ هفته) (۱۸، ۱۲). این در حالی است که اثبات شده است، از نظر ریخت‌شناسی، ویژگی‌های مولکولی، الگوی بیان ژن و مهم‌تر از همه از نظر استعداد قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، تفاوت بارزی بین چربی احشایی و زیرپوستی وجود دارد. بدین شکل که بافت چربی زیرپوستی در قیاس با بافت چربی احشایی، بیان بیشتری از ژن‌های منتخب چربی قهوه‌ای (همچون PRDM16) و استعداد بیشتری در قهوه‌ای شدن دارد (۱۹، ۱۰).

از سوی دیگر، برخی مطالعات به طور غیرمستقیم نشان داده‌اند، بیان ژن‌های منتخب چربی قهوه‌ای در پی تمرینات کوتاه‌مدت ورزشی (۱۰ روز و یک هفته)، افزایش معناداری نمی‌یابند (۱۹، ۱۸، ۱۴، ۱۰). براساس الگوی بیان ژن، امکان دارد بر اثر تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت، بیان یک ژن مشخص، دچار تغییر

1. High Intensity Interval Training

اندک شود، ولی به سبب کوچک بودن این تغییر، امکان اندازه‌گیری آن میسر نشود. اما، زمانی که طول تحریک از طریق افزایش طول مدت تمرین، افزایش می‌یابد، تغییر بیان آن ژن، تجمع می‌یابد، و به تبع امکان سنجش آن، میسر می‌شود (۲۰). از این رو، این فرضیه مطرح است که با افزایش طول برنامه تمرین ورزشی، تغییرات بیان ژن PRDM16 در بافت چربی زیرپوستی، محسوس می‌شود.

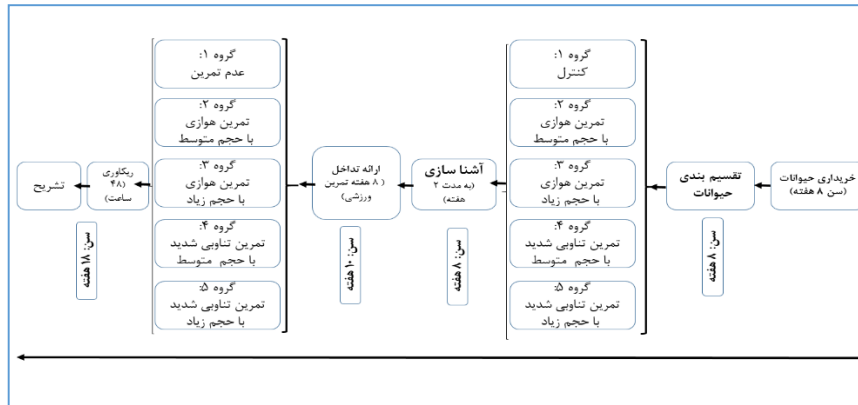
در این مطالعه، میزان بیان ژن PRDM16 در بافت چربی سفید زیرپوستی در پی تمرین هوازی تداومی (در دو نوع حجم متوسط و حجم زیاد) و تمرین تناوبی شدید (در دو نوع حجم متوسط و حجم زیاد)، در مدت زمان طولانی (۸ هفته)، بررسی شد.

روش‌شناسی

آزمودنی‌های تحقیق

تعداد ۴۰ سر موش صحرایی (نر) نژاد ویستار (در سن ۸ هفته و با میانگین وزنی 20 ± 200 گرم)، از انستیتو پاستور ایران خریداری و در آزمایشگاه حیوانات نگهداری شدند. نگهداری حیوانات براساس دستورالعمل انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی برای انجام اهداف علمی و آزمایشگاهی انجام گرفت. حیوانات تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و در دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری می‌شدند. در طول نگهداری حیوانات، آب و غذا به مقدار دلخواه در اختیار آنها گذاشته می‌شد.

نمونه‌ها پس از همسان‌سازی وزن به صورت تصادفی به پنج گروه: کنترل (۸ سر)، تمرین هوازی با حجم متوسط (۸ سر)، تمرین هوازی با حجم زیاد (۸ سر)، تمرین تناوبی شدید با حجم متوسط (۸ سر) و تمرین تناوبی شدید با حجم زیاد (۸ سر) تقسیم شدند. نمونه‌های گروه تمرینی، پس از دو هفته آشناسازی با نوار گردان، در سن ۱۰ هفتگی به مدت ۸ هفته تحت تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید قرار گرفتند (شکل ۱).



شکل ۱. پروتکل پژوهش

پروتکل تمرین هوازی

تمرین هوازی تجویز شده در این پژوهش دربرگیرندهٔ دویدن بر روی نوار گردان با شیب صفر درجه، به مدت ۸ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه با شدت ۷۰ درصد «سرعت در اکسیژن مصرفی اوج» (vVO2peak) بود. مدت هر جلسهٔ تمرین در شیوهٔ تمرینی اول، ۴۰ دقیقه (۳۰ دقیقه تمرین اصلی و ۱۰ دقیقه گرم کردن و سرد کردن) و در شیوهٔ تمرینی دوم، ۶۰ دقیقه (۵۰ دقیقه تمرین اصلی و ۱۰ دقیقه گرم کردن و سرد کردن) بود.

پروتکل تناوبی شدید

نمونه‌های گروه تمرینی تناوبی شدید در دو شیوهٔ تمرین، به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه فعالیت در هفته، تحت تمرین بر روی نوار گردان (شیب صفر درجه) قرار گرفتند. شیوهٔ اول تمرین «حجم متوسط» شامل یک جلسهٔ ۲۰ دقیقه‌ای از فعالیت، متشکل از پنج دقیقه گرم کردن، سه وهلهٔ دودقیقه‌ای فعالیت با ۹۵ درصد سرعت در اکسیژن مصرفی اوج (vVO2peak) و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۷۰ درصد vVO2peak، و ۵ دقیقه سرد کردن بود. شیوهٔ دوم تمرین «حجم زیاد» شامل یک جلسهٔ ۳۰ دقیقه‌ای از فعالیت، متشکل از پنج دقیقه گرم کردن، سه وهلهٔ چهاردقیقه‌ای فعالیت با ۹۵ درصد vVO2peak و دو دقیقه ریکاوری با شدت ۷۰ درصد vVO2peak، و ۵ دقیقه سرد کردن بود.

ارزیابی سرعت در اکسیژن مصرفی اوج (vVO₂peak)

سرعت اکسیژن مصرفی اوج (vVO₂peak) موش‌ها، قبل از شروع برنامه تمرینی و پس از پایان هر دو هفته تمرین اندازه‌گیری می‌شد. بنابراین، برنامه تمرینی آزمودنی‌ها، براساس درصدی از سرعت اکسیژن مصرفی اوج جدید، مجدداً تجویز می‌شد.

براساس پروتکل، پس از ۱۰ دقیقه گرم کردن، سرعت نوار گردان به ازای هر دو دقیقه، ۱/۸ تا دو متر در دقیقه افزوده می‌شد. این افزایش سرعت تا زمانی پیش می‌رفت که حیوانات قادر به دویدن در آن سرعت از نوار گردان نباشند (واماندگی). آخرین سرعت اعمال شده به‌عنوان سرعت در اکسیژن مصرفی اوج (vVO₂peak) تلقی می‌شد (۲۱).

استخراج بافت

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از یک شب ناشتایی، حیوانات به محل تشریح انتقال داده شده و از طریق تزریق درون صفاقی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند و بافت چربی زیرپوستی برداشته شده و توسط مایع نیتروژن به آزمایشگاه منتقل و در دمای -۷۰ فریز شدند.

اندازه‌گیری آزمایشگاهی

به‌منظور اندازه‌گیری مقدار mRNA ژن UCP-1 از روش Real Time-PCR استفاده شد که مراحل آن بدین‌صورت بود: طراحی و سنتز پرایمر، استخراج RNA از بافت چربی، سنتز cDNA، تکثیر و پایش به‌وسیله دستگاه Real Time-PCR.

طراحی و سنتز پرایمر

پرایمر ژن PRDM16 (ژن هدف)، و ژن HPRT به‌عنوان ژن کنترل^۳ توسط شرکت سیناژن سنتز شد. توالی آنها بدین‌صورت بود:

PRDM16: Forward: 3' CTGCGTCAAGGTGTTACAGAC 5', Reverse: 5'-
GAGAACTGCGTGTATGACTTGTGG -3' ; HPRT: Forward, 5'-
CAGCGTCGTGATTAGTGATGATG-3', Reverse, 5'-AGCAAGTCTTTCAGTCCTGTCC-
3'

1. Complementary DNA
2. Amplification
3. Housekeeping

استخراج RNA

RNA تام بافت چربی زیر پوستی طبق دستورالعمل کیت (Fermentase, German) RNX-pluse استخراج شد. کمیت و کیفیت RNA استخراج شده به وسیله دستگاه نانودراپ^۱ (Thermo, USA) تعیین شد.

سنتز cDNA

RNA استخراج شده در مرحله قبل، به روش رونویسی معکوس، از طریق دستورالعمل کیت سنتز cDNA (Termo, Fermentase, USA) به DNAی مکمل تبدیل شدند.

Real Time-PCR

برای انجام مراحل Real Time-PCR از موادی شامل cDNA ساخته شده، پرایمر رفت و برگشت ژن HPRT و PRDM16، کیت مسترمیکس سایبرگرین^۲ (Ampliqon, Denmark) که حاوی آنزیم DNA پلیمرز و نمایانگر سایبرگرین است، استفاده شد. از طریق دستگاه Real Time-PCR (Corbett, Australia) تعداد کپی های ژن هدف به صورت چرخه به چرخه با نمایان سازی سایبرگرین، تحت پایش قرار گرفت. برنامه زمانی تکثیر cDNA در دستگاه بدین صورت بود: ۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ °C (واسرشت سازی اولیه)، ۴۵ چرخه ۵ ثانیه ای در دمای ۹۵ °C و ۴۰ ثانیه ای در دمای ۶۳ °C (به منظور واسرشت سازی، جفت کردن بازها با DNA و طولیل کردن رشته) استفاده شد.

روش های آماری

از آمار توصیفی برای دسته بندی داده های خام استفاده شد (EXCEL²⁰¹³). از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) برای بررسی طبیعی بودن داده ها و از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (One-Way ANOVA)، برای مقایسه میانگین متغیرهای وزن و $\Delta CT = (CT_{\text{targets}} - CT_{\text{HPRT}})$ در گروه های تحقیق استفاده شد (SPSS²³). سطح معناداری برای آزمون های آماری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

1. NanoDrop Fluorospectrometry
2. Sybr Green Real – Time Master Mix
3. $\Delta CT = (CT_{\text{کنترل}} - CT_{\text{هدف}})$; Ct=Cycle Threshold values

یافته‌ها

براساس آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) مشخص شد که داده‌های تمامی متغیرها در گروه‌های پژوهش، توزیع طبیعی دارند.

براساس آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) مشخص شد، تفاوت معناداری در مقادیر وزن و بیان نسبی ژن PRDM16، بین گروه‌های تمرین کرده و گروه کنترل، وجود نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۱).

جدول ۱. مقادیر وزن و بیان نسبی ژن PRDM16 در پنج گروه مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه					
متغیرها	کنترل	هوازی با حجم متوسط	هوازی با حجم زیاد	تناوبی با حجم متوسط	تناوبی با حجم زیاد
وزن بدن (گرم)	۹±۳۰۷/۶۶	۹±۲۹۹/۳۱	۶±۲۹۸/۲۲	۶±۳۰۵/۰۴	۳۰۵±۵/۰۶
بیان نسبی PRDM16	۱/۰±۰/۰۰۱	۳/۲±۲۴/۷۴	۲/۱±۸۵/۵۶	۱/۱±۹۲/۰۴	۲/۱±۴۳/۸۷

داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد از میانگین، ارائه شده‌اند.

بحث و بررسی

در این مطالعه مشاهده شد که بیان ژن عامل رونویسی PRDM16، بر اثر دو شیوه تمرین «هوازی تداومی با حجم متوسط و با حجم زیاد» و همچنین در پی دو شیوه تمرین «تناوبی شدید با حجم متوسط و حجم زیاد»، تغییر معناداری نسبت به گروه کنترل (بدون فعالیت) نیافت.

یافته این پژوهش در راستای پژوهش‌های گذشته است؛ کامرا^۱ و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند، ۱۰ روز تمرین پی‌درپی، تداومی هوازی و تناوبی شدید، بیان ژن PRDM16 را در بافت چربی سفید زیرپوستی آزمودنی‌های انسانی مرد تغییر نداد (۱۸). ایکسو^۲ و همکاران (۲۰۱۱)، مشاهده کردند، ۸ هفته تمرین استقامتی تداومی، افزایش معناداری در بیان ژن PRDM16 در بافت چربی سفید اپیدیدمال^۳ موش‌ها ایجاد نکرد (۱۶). دی‌ماتیس^۴ و همکاران (۲۰۱۲)، نشان دادند که ۶ هفته تمرین استقامتی تداومی

1. Camera
2. Xu
3. Epididymal
4. De Matteis

بر روی نوار گردان، افزایش معناداری را در بیان ژن PRDM16 در بافت چربی احشایی منطقه خلف صفاق^۱ رت ایجاد نکرد (۱۴). بوستروم^۲ و همکاران (۲۰۱۲) نیز گزارش کردند، سه هفته تمرین دو روی چرخ گردان^۳، تغییری در بیان PRDM16 در بافت چربی سفید زیرپوستی موش ایجاد نکرد (۱۲). با این حال، در مطالعات گذشته، کاستی‌های وجود داشت که این مطالعه آنها را پوشش داد و به این ترتیب نتیجه‌گیری قطعی بیان می‌شود.

۱. مطالعات گذشته، صرفاً اثر تمرینات استقامتی تداومی را مطالعه کرده بودند (۱۲، ۱۴، ۱۶). این مطالعه، اولین کار پژوهشی است که نشان داد، تمرین تناوبی شدید (HIIT) در دو مدل حجم متوسط و حجم زیاد، تغییری در بیان ژن PRDM16، در بافت چربی سفید زیرپوستی ایجاد نمی‌کند. این یافته می‌تواند دو تحلیل مهم را آشکار کند: ۱. براساس مطالعات گذشته (۱۷)، تصور بر این است که تمرینات هوازی تداومی و تناوبی شدید از طریق سازوکار متفاوت و مستقل درون‌سلولی در الگوی بیان ژن نقش ایفا می‌کنند. اگر چنین تصویری صحیح باشد، این یافته بیانگر این است که هیچ‌یک از سازوکارهای فعال شده از تمرین تداومی و تناوبی نمی‌توانند مسیرهای پیام‌رسانی منتج به القای بیان ژن PRDM16 را تحریک کنند؛ ۲. اگر، فرض بر این باشد که سازوکار درون‌سلولی ناشی از این دو شیوه تمرین یکسان باشد، این یافته دلالت بر این دارد که این سازوکار فعال شده قادر نیست مسیر پیام‌رسانی مربوط به القای بیان ژن PRDM16، را تحریک کند.

۲. مطالعات گذشته، صرفاً اثر تمرین «هوازی تداومی با حجم متوسط» را بر بیان ژن PRDM16 بررسی کرده بودند (۱۴، ۱۶). این مطالعه نشان داد که بیان ژن PRDM16 حتی در پی تمرین «هوازی تداومی با حجم زیاد» نیز افزایش نمی‌یابد. این یافته گویای این مطلب است که حتی با افزایش حجم تمرین هوازی تداومی، سازوکار مسئول القای بیان ژن PRDM16 درگیر نمی‌شوند.

۳. در مطالعات گذشته، اثر تمرینات استقامتی کوتاه‌مدت (۱۰ روز و سه هفته) بر بیان ژن PRDM16 در بافت چربی سفید زیرپوستی مطالعه شده بود و تغییری در بیان ژن مشاهده نشد (۱۸، ۱۲). براساس این گمان که با افزایش طول مدت تمرین، افزایش بیان ژن PRDM16 محسوس می‌شود، در این پژوهش اثر طولانی‌مدت تمرین هوازی و تداومی، ارزیابی شد. با این حال، برخلاف فرضیه این پژوهش، این مطالعه

-
1. Retroperitoneal
 2. Bostrom
 3. Wheel Running

نشان داد که بیان ژن PRDM16 حتی در پی تمرین هوازی تداومی طولانی مدت (۸ هفته) در بافت چربی سفید زیرپوستی تغییری نمی‌یابد. این یافته گویای این مطلب است که بیان ژن PRDM16 حتی با تحریک طولانی مدت تمرین ورزشی نیز القا نمی‌شود.

تاکنون چندین سازوکار درگیر در بیان ژن PRDM16 در بافت چربی شناسایی شده است. ۱. اثر miR-133a. miR-133a با هدف قرار دادن PRDM16 mRNA، بیان آن را در بافت چربی قهوه‌ای و بافت چربی سفید زیرپوستی مهار می‌کند (۲۲). به طوری که نشان داده شد، با ناک اوت کردن miR-133، سطح PRDM16 mRNA، بیش از دو برابر افزایش یافت (۲۳)؛ ۲. ZFP423^۱ به عنوان یک تنظیم‌گر رونویسی، با مهار فعالیت رونویسی Ebf2^۲ (عامل رونویسی که مسئول تنظیم بیان ژن PRDM16 است (۲۴))، موجب مهار بیان ژن PRDM16 در سلول چربی سفید می‌شود (۲۵)؛ ۳. مسیر پیام‌رسانی نوچ^۳، سازوکار دیگری است که می‌تواند بیان ژن PRDM16 را در بافت چربی سرکوب کند (۲۶).

تصور می‌شود که هیچ‌یک از عوامل تمرینی، همچون شدت تمرین، حجم تمرین، شیوه تمرین (هوازی و تناوبی) و برنامه طولانی مدت (۸ هفته تمرین) نمی‌توانند این سازوکارهای مهار را سرکوب کنند تا از این طریق، بیان ژن PRDM16 دچار افزایش شود.

یافته این پژوهش، در کنار یافته مطالعات گذشته نشان می‌دهد تمرینات ورزشی اعم از تمرینات تداومی یا تمرینات تناوبی شدید (HIIT)، تغییری در بیان ژن PRDM16 در بافت چربی احشایی و زیرپوستی آزمودنی‌های موش، رت و انسان ایجاد نمی‌کند. از این رو، به نظر می‌رسد افزایش بیان ژن‌های ویژه چربی قهوه‌ای ناشی از تمرینات ورزشی، از طریق سازوکار مجزا از عامل رونویسی PRDM16، محقق می‌شود. براساس مطالعه رینگ هولم^۴ و همکاران (۲۰۱۳) که نشان دادند که القای بیان یکی از ژن‌های کلیدی قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، یعنی UCP-1، وابسته به عامل رونویسی PGC-1 α است (۱۷). تصور می‌شود القای بیان ژن‌های ویژه چربی قهوه‌ای و بروز قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید ناشی از تمرینات ورزشی، بیشتر مربوط به میانجی‌گری عامل رونویسی PGC-1 α باشد.

1. Zinc Finger Protein 423
2. Early B-Cell Factor-2
3. Nothch
4. Ringholm

نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که دو شیوه تمرین هوازی تداومی با حجم متوسط و زیاد و همچنین دو شیوه تمرین تناوبی شدید با حجم متوسط و زیاد، تغییری در بیان ژن PRDM16 در بافت چربی زیرپوستی ایجاد نمی‌کند. از این رو تصور می‌شود افزایش بیان ژن‌های چربی قهوه‌ای ناشی از تمرینات ورزشی، از طریق سازوکارهای مستقل از عامل رونویسی PRDM16 حاصل می‌شود.

منابع و مآخذ

1. Bonet ML, P Oliver, and A Palou. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (Biochim Biophys Acta)*. 2013; 1831(5): p. 969-985.
2. Cypess AM and CR Kahn. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17(2): p. 143-9.
3. Fruhbeck G, S Becerril, N Sainz, P Garrastachu, and MJ Garcia-Velloso. BAT: a new target for human obesity? *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 30(8): p. 387-96.
4. Lee YH, EP Mottillo, and JG Granneman. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1842(3): p. 358-69.
5. Enerback S. Adipose tissue metabolism in 2012: Adipose tissue plasticity and new therapeutic targets. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9(2): p. 69-70.
6. Tiraby C and D Langin. Conversion from white to brown adipocytes: a strategy for the control of fat mass? *Trends in Endocrinology & Metabolism (Trends Endocrin Met)*. 2003; 14(10): p. 439-441.
7. Wu J, P Cohen, and BM Spiegelman. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes and Development (Gene Dev)*. 2013; 27(3): p. 234-250.
8. Seale P, HM Conroe, J Estall, S Kajimura, A Frontini, J Ishibashi, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121(1): p. 96-105.
9. Kajimura S, P Seale, K Kubota, E Lunsford, JV Frangioni, SP Gygi, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP- β transcriptional complex. *Nature*. 2009; 460(7259): p. 1154-1158.
10. Seale P, S Kajimura, and BM Spiegelman. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function--of mice and men. *Genes and Development*. 2009; 23(7): p. 788-97.
11. Lo KA and L Sun. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Bioscience Reports*. 2013; 33(5).
12. Bostrom P, J Wu, MP Jedrychowski, A Korde, L Ye, JC Lo, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481(7382): p. 463-468.

13. Daneshyar S, S Afshari, M Kadivar, and Y Foroutan. The effect of exercise training on the signaling pathway of Microrna196-A to uncoupling protein 1 in white adipose tissue. *Science & Sports*. 2018; 33(6): p. 380-382.
14. De Matteis R, F Lucertini, M Guescini, E Polidori, S Zeppa, V Stocchi, et al. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases (Nutr Metab Cardiovas)* 2013; 23(6): p. 582-590.
15. Ringholm S, J Grunnet Knudsen, L Leick, A Lundgaard, M Munk Nielsen, and H Pilegaard. PGC-1 α is required for exercise- and exercise training-induced UCP1 up-regulation in mouse white adipose tissue. *PLoS One*. 2013; 8(5): p. e64123 (1-6).
16. Xu X, Z Ying, M Cai, Z Xu, Y Li, SY Jiang, 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): p. R1115-25.
17. Laursen PB. Training for intense exercise performance: high- intensity or high- volume training? *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports (Scand J Med Sci Spor)*. 2010; 20(s2): p. 1-10.
18. Camera DM, MJ Anderson, JA Hawley, and AL Carey. Short-term endurance training does not alter the oxidative capacity of human subcutaneous adipose tissue. *European Journal of Applied Physiology (Eur J Appl Physiol)*. 2010; 109(2): p. 307-316.
19. Walden TB, IR Hansen, JA Timmons, B Cannon, and J Nedergaard. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 302(1): p. E19-31.
20. Hargreaves M and M Thompson. *Biochemistry of exercise X*. Vol. 10. 1999: Human Kinetics.
21. Wisløff U, J Helgerud, OJ Kemi, and Ø Ellingsen. Intensity-controlled treadmill running in rats: $\dot{V}O_2$ max and cardiac hypertrophy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001; 280(3): p. H1301-H1310.
22. Trajkovski M, K Ahmed, CC Esau, and M Stoffel. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16. *Nat Cell Biol*. 2012; 14(12): p. 1330-5.
23. Liu W, P Bi, T Shan, X Yang, H Yin, Y-X Wang, et al. miR-133a regulates adipocyte browning in vivo. *PLoS genetics*. 2013; 9(7): p. e1003626.
24. Wang W, M Kissig, S Rajakumari, L Huang, H-w Lim, K-J Won, et al. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences (National Acad Sciences)*. 2014; 111(40): p. 14466-14471.
25. Shao M, J Ishibashi, CM Kusminski, QA Wang, C Hepler, L Vishvanath, et al. Zfp423 Maintains White Adipocyte Identity through Suppression of the Beige Cell Thermogenic Gene Program. *Cell Metab*. 2016; 23(6): p. 1167-84.
26. Bi P, T Shan, W Liu, F Yue, X Yang, XR Liang, et al. Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose tissue and ameliorates obesity. *Nature Medicine*. 2014; 20(8): p. 911-8.