The Effect of Aerobic Exercise at Different Times of Day on UCP-1 and PGC-1α Gene Expression in Adipose Tissue of Diabetic Mice

Maryam Janbozorgi[1], Zahra Hemati Farsani[2], mehrzad shabani[3], Masoumeh Hosseinzadeh[4]

1.Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3614-727X

2.Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities and Social Sciences, Ardakan University, Ardakan, Iran. (Corresponding Author), Tel: 0353224304 , ORCID ID: 0000-0001-8499- 795X, Email: zhemati@ardakan.ac.ir

3.Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-6246-3954

4.Instructor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6042-3943

ABSTRACT

Background and Aim: Brown adipose tissue (BAT) is a specialized type of adipose tissue that dissipates energy as heat and plays a crucial role in body weight regulation. UCP-1 and PGC-1α are key players in the conversion of white adipose tissue (WAT) to BAT. This study aimed to investigate the effects of aerobic exercise performed at different times of the day on the expression of these genes in the adipose tissue of diabetic mice.

Materials and Methods: In this experimental study, 30 adult male NMRI mice aged 8-10 weeks with an average weight of 26 ± 2.3 grams were randomly divided into six groups (five mice per group): two healthy control groups (light and dark phases), two diabetic control groups (light and dark phases), and two diabetic groups with exercise intervention (light and dark phases). The diabetic groups were fed a high-fat diet and injected with streptozotocin. Aerobic exercise was performed for eight weeks at a moderate intensity (50-60% of maximum running speed). At the end of the study, the expression of UCP-1 and PGC-1α genes in adipose tissue was measured using real-time PCR. Data were analyzed using GraphPad Prism 10 software and ANOVA with a significance level of 0.05

Conclusion: The findings of this study indicate that aerobic exercise performed in the evening significantly increased the expression of PGC-1α in diabetic mice. This increase in gene expression suggests the potential for improving metabolic status in this animal model.

Keywords: Diabetes, UCP-1, PGC-1α, Aerobic exercise, Circadian Rhythm

Received: Sep 16, 2024 **Accepted:** Nov 4, 2024

How to cite the article: Maryam Janbozorgi, Zahra Hemati Farsani, mehrzad shabani, Masoumeh Hosseinzadeh. The Effect of Aerobic Exercise at Different Times of Day on UCP-1 and PGC-1α Gene Expression in Adipose Tissue of Diabetic Mice**.** SJKU 2025;30(1):31-45.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

تأثیر تمرین هوازی در دو زمان مختلف شبانه‌روز، بر بیان ژن های UCP-1 و PGC-1 α بافتِ چربی موش های دیابتی

مریم جان بزرگی[۱]، زهرا همتی فارسانی[۲]، مهرزاد شبانی[۳]، معصومه حسین زاده[۴]

۱. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. کدارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۳۶۱۴-۷۲۷x

۲. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران (نویسنده مسئول) پست الکترونیک: zhemati@ardakan.ac.ir ، تلفن: ۰۳۵۳۲۲۴۳۰۴۹ ،کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۸۴۹۹-۷۹۵x

۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۰۰۰-۰۰۰۲-۶۲۴۶-۳۹۵۴

۴. مربی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. کدارکید: ۰۰۰-۰۰۰۱-۶۰۴۲-۳۹۴۳

چکیده

زمینه و هدف: بافت چربی قهوه‌ای (BAT) نوعی بافت چربی اســـت که انرژی را به گرما تبدیل می‌کند و در تنظیم وزن بدن نقش دارد. پروتئین‌های UCP-1 و PGC-1α نقش مهمی در تبدیل بافت چربی ســـفید (WAT) به BAT دارند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تمرین هوازی در زمان‌های مختلف روز بر بیان این دو ژن در بافت چربی موش‌های دیابتی بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۰ موش نر بالغ نژاد NMRI با سن هشت تا ده هفته و میانگین وزن ۳/۲ ± ۲۶ گرم به به طور تصادفی به شش گروه (هر گروه پنج سر) تقسیم شدند: دو گروه کنترل سالم (فاز روشنایی و تاریکی)، دو گروه کنترل دیابتی (فاز روشنایی و تاریکی)، و دو گروه دیابتی تحت مداخله تمرین (فاز روشنایی و تاریکی). گروه دیابتی تحت رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوسین قرار گرفتند. تمرین هوازی به مدت هشت هفته، با شدت متوسط (۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن) اجرا شـــد. در پایان دوره، بیان ژن‌های UCP-1 و PGC-1α در بافت چربی با روش PCR real-time اندازه‌گیری شـــد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism 10 و با روش ANOVA با سطح معنی داری ۰/۰۵ درصد ارزیابی شدند.

یافته‌ها: سطح بیان ژن‌های UCP-1 و PGC-1α در موش‌های دیابتی به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. تمرین هوازی باعث افزایش بیان PGC-1α به ویژه در گروه تمرین در فاز تاریکی شـد (P<۰/۰۵)، اما بر بیان UCP-1 تأثیر معنی‌داری نداشـت (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که انجام تمرینات هوازی در فاز تاریکی، به طور معنی‌داری بیان ژن PGC-1α را در موش‌های دیابتی افزایش می‌دهد. این افزایش بیان ژن، پتانسیل بهبود وضعیت متابولیسم در این مدل حیوانی را نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: دیابتی؛ UCP-1؛ PGC-1α؛ تمرین هوازی؛ ریتم شبانه‌روز

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

مقدمه

دیابت (Diabetes Mellitus, DM) بار سنگینی بر جامعه تحمیل می‌کند و شامل هزینه‌های مستقیم پزشکی، از دست رفتن بهره‌وری، مرگ و میر زودرس و همچنین هزینه‌های نامشهود مانند کاهش کیفیت زندگی و تعاملات اجتماعی می‌شود (۱). چاقی به طور گسترده به عنوان یکی از عوامل اصلی ابتلا به DM شناخته شده است. برای درک کامل رابطه بین چاقی و DM، بررسی نقش بافت چربی در متابولیسم انرژی ضروری است. بافت‌های چربی نقش مهمی در حفظ تعادل بین ذخیره‌سازی انرژی و هموستاز دارند. سه نوع بافت چربی وجود دارد: بافت چربی سفید (White adipose tissue, WAT)، بافت چربی قهوه‌ای (Brown adipose tissue BAT) و بافت چربی بژ (شکل متوسط). با افزایش سن، میزان BAT کاهش می‌یابد و میزان WAT افزایش می‌یابد. این تغییرات می‌توانند منجر به افزایش خطر ابتلا به چاقی، DM و سایر اختلالات متابولیک شوند. مطالعات نشان داده‌اند که WAT می‌تواند تحت شرایط خاص به BAT تبدیل شود. این فرآیند به‌عنوان "قهوه‌ای شدن WAT" شناخته می‌شود و به وسیله تنظیم‌کننده‌های رونویسی خاص کنترل می‌شود. قهوه‌ای شدن WAT می‌تواند رویکردی امیدوارکننده برای درمان اختلالات متابولیک و افزایش مصرف انرژی باشد (۲).

دو تنظیم کننده اصلی مسئول قهوه‌ای شدن WAT عبارتند از پروتئین غیرجفت‌کننده ۱ (uncoupling protein1, UCP1) و هم‌فعال‌کننده گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی‌زوم گاما نوع ۱ آلفا (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha , PGC-1α) است. UCP1 با ایجاد یک کانال پروتونی در غشای داخلی میتوکندری، باعث نشت پروتون‌ها و کاهش شیب پروتونی می‌شود که در نتیجه آن، سنتز ATP کاهش یافته و انرژی شیمیایی به صورت گرما آزاد می‌شود. این فرایند، که ترموژنز نامیده می‌شود، نقش کلیدی در تنظیم دمای بدن و مصرف انرژی دارد و به ویژه در بافت چربی قهوه‌ای اهمیت دارد. UCP1 با افزایش ترموژنز در بافت چربی قهوه‌ای، به تبدیل انرژی شیمیایی به گرما کمک می‌کند (۳).

مطالعات متعدد ارتباط بین UCP1 و DM را نشان داده‌اند. سطح mRNA و پروتئین UCP1 توسط انسولین تنظیم می‌شود. از آنجایی‌که UCP1 پتانسیل غشاء را کاهش می‌دهد، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species, ROS) را پایین می‌آورد و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد، ژن UCP1 به عنوان یک ژن کاندید برای چاقی، دیابت نوع ۲ (Type 2 Diabetes Mellitus DM2) و یا صفات مرتبط با آن‌ها در نظر گرفته می‌شود. چندین پلی‌مورفیسم در ژن UCP1 با چاقی، بیماری‌های مرتبط با لیپید، لیپوپروتئین و یا DM2 مرتبط شناخته شده‌اند. مطالعات بر روی بافت‌های دیگر به جز BAT نشان داده است که پروتئین و یا mRNA مربوط به UCP1 در بافت چربی سفید، عضلات اسکلتی، لایه‌های طولی عضلات صاف، سلول‌های شبکیه و سلول‌های جزایر لوزالمعده انسان نیز بیان می‌شود، اگرچه عملکرد فیزیولوژیکی UCP1 در این بافت‌ها به خوبی بافت چربی قهوه‌ای شناخته نشده است (۴).

یکی دیگر از پروتئین‌های مهم در بافت چربی PGC-1α است. زیرا PGC-1α بیان UCP1 را تحریک می‌کند و به قهوه‌ای شدن WAT کمک می‌کند (۵). PGC-1α یک پروتئین تنظیم کننده چند منظوره است که در متابولیسم سلولی نقش مهمی دارد PGC-1α .، به عنوان یک مولکول کلیدی برای فرآیندهای سلولی متعدد از جمله بیوژنز و تنفس میتوکندری، گلوکونوژنز و انتقال گلوکز، گلیکوژنولیز، اکسیداسیون اسید چرب، بازسازی پراکسی زوم، تغییر نوع فیبر عضلانی و فرایندهای وابسته به فسفریلاسیون عمل می‌کند به همین دلیل، PGC-1α یک هدف بسیار جذاب برای درمان DM است (۶).

سیستم ساعت زیستی (شبانه‌روزی) به موجود زنده این امکان را می‌دهد تا فرایندهای متابولیکی داخلی خود را با تغییرات

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

محیطی ناشی از چرخه‌های روزانه روشنایی و تاریکی هماهنگ کند. این هماهنگی به حفظ تعادل داخلی بدن کمک کرده و عملکردهای حیاتی مانند فعالیت قلبی عروقی، تنظیم دمای بدن و متابولیسم گلوکز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که نوسانات شبانه‌روزی در این پارامترهای فیزیولوژیکی در پستانداران وجود دارد (۷). اگرچه امروزه مشخص شده است که بجز نور خورشید سایر محرک‌های غیر نوری مانند تغذیه، ارتباط اجتماعی یا فعالیت ورزشی نیز رونویسی ژن‌های وابسته به زمان‌های مختلف شبانه روز را تعدیل می‌کنند (۸). در این راستا نتایج مربوط به تجزیه و تحلیل‌های متابولویکی و رونویسی در موش‌ها نشان داده است که اجرای فعالیت‌های ورزشی در زمان‌های متفاوت شبانه روز عامل مهمی برای تقویت تأثیر ورزش بر هموستاز انرژی عمومی (سیستمیک) و مسیرهای متابولیک در عضلات اسکلتی است (۹). ظرفیت ورزشی موش‌ها و انسان‌ها همراه با تغییرات شبانه‌روزی بین اوایل و اواخر فاز فعالیت‌شان نشان می‌دهد که زمان‌های مختلف شبانه‌روز به عنوان یک عامل اصلی در ظرفیت ورزشی اثرگذار است (۱۰). اغلب این نکته پذیرفته شده که تمرینات طولانی‌مدت ورزشی، حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و در پیشگیری از DM2 و عوارضی بعدی آن مفید است. درواقع می‌توان این‌گونه بیان نمود که انقباضات پیاپی عضلات در هنگام انجام فعالیت‌های ورزشی، یک اثر شبه انسولینی را دارد و مقدار زیادی گلوکز به داخل سلول می‌فرستد تا صرف تولید انرژی شود. از آنجایی‌که یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد فعالیت ورزشی استقامتی منظم با کاهش دادن چربی احشایی، باعث زیاد شدن سطح ناقل گلوکز (Glucose transportr type-4, GLUT-4) به‌عنوان عاملی مؤثر در کاهش گلوکز خون می‌شود و در نهایت با غلبه‌کردن بر اختلال ایجاد شده در گیرنده‌های انسولین، باعث بهبود در حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به T2DM می‌شود (۱۱).

بدین ترتیب، در پژوهش حاضر تمرین استقامتی را انتخاب کردیم. به‌دلیل اینکه در رابطه با تأثیر بهتر اجرای تمرینات استقامتی در زمان‌های مختلف روز و یا زمان بهتر اجرای فعالیت ورزشی بر روی سازگاری‌های بافت چربی بیماران دیابتی مطالعات بسیار اندکی وجود دارد و اینکه شواهد نشان می‌دهند در زمان‌های مختلف شبانه‌روز میزان بیان ژن‌ها تغییر می‌کند و در زمینه تغییرات ریتم شبانه‌روزی بر سطوح بیان ژن‌های UCP-1و PGC-1α، بافت چربی موش‌های دیابتی مطالعه‌ای یافت نشد. لذا، هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین استقامتی در دو فاز روشنایی و تاریکی بر سطوح بیان ژن UCP-1 و PGC-1α بافت چربی موش‌های دیابتی می‌باشد.

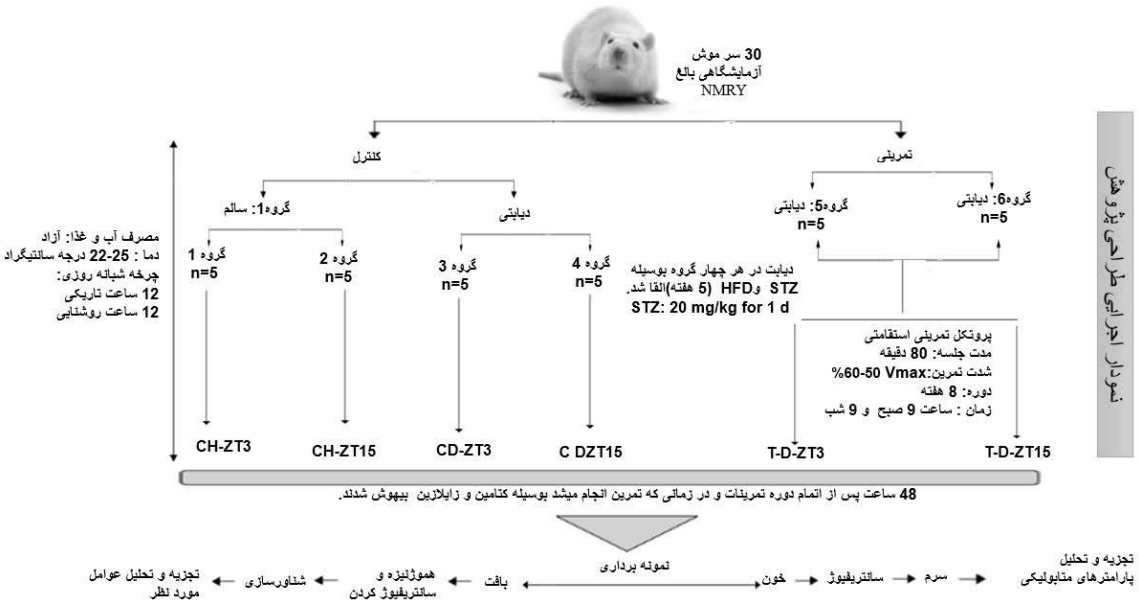
مواد و روش‌ها

روش تحقیق

در این پژوهش تجربی که به صورت آزمایشگاهی و با نمونه‌گیری تصادفی ساده انجام شده است، ۳۰ موش نر بالغ نژاد NMRI با سن ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزنی ۳/۲۵ ± ۲۶/۳ گرم از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه شدند. برای القای دیابت، از ترکیبی از رژیم غذایی پرچرب (High Fat Diet)و داروی استرپتوزوسین (STZ) با دوزکم استفاده شد. بر اساس این روش، موش‌های گروه‌های دیابتی به مدت ۵ هفته رژیم غذایی پرچرب (۶۰٪ کالری جیره از چربی) دریافت کردند. در پایان این دوره، STZ به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق درون صفاقی به آنها داده شد. STZبه صورت روزانه در بافر سیترات با pH برابر ۵ تهیه و در ۳۰ دقیقه تزریق شد. پنج روز پس از تزریقSTZ، موش‌هایی که سطح گلوکز ناشتای آنها بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود (۱۲)، به عنوان نمونه‌های دیابتی مورد بررسی قرار گرفتند و به صورت تصادفی و با توجه به وزن مشابه، در چهار گروه دیابتی به نام‌های گروه کنترل دیابتی فاز روشنایی (CD-ZT3) ، گروه کنترل فاز تاریکی (CD-ZT15)، گروه تمرین دیابتی فاز روشنایی (TD-ZT3) و گروه تمرین فاز تاریکی -TD)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

(ZT15 که هر کدام شامل ۵ سر موش (مطابق با راهنمای بین‌المللی استفاده از حیوانات در پژوهش‌های زیست‌پزشکی) بودند، قرار گرفتند. گروه کنترل سالم فاز روشنایی (CH-ZT3) و گروه کنترل فاز تاریکی (CH-ZT15) نیز با رژیم غذایی معمولی تغذیه شدند. تمامی موش‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی نگهداری شدند (شکل ۱). کد اخلاق این پژوهش EE/1401.2.24.173079/scu.ac.ir است.



شکل ۱: نمودار جریانی طراحی پژوهش. CH-ZT3 = گروه کنترل سالم فاز روشنایی ،CH-ZT15 = گروه کنترل سالم فاز تاریکی،CD-ZT3= گروه کنترل دیابتی فاز روشنایی ، CD-ZT15= گروه کنترل دیابتی فاز تاریکی، T-D-ZT3= گروه تمرین دیابتی فاز روشنایی، T-D-ZT15= گروه تمرین دیابتی فاز تاریکی

تعیین سرعت حداکثر (V_{max}).

در پایان هفته‌های سازگاری، چهارم و هشتم تمرین، آزمون سرعت حداکثری برای تمامی گروه‌ها اجرا شد. در گروه‌های تمرینی، شدت تمرین بر اساس حداکثر سرعت اولیه و هفته چهارم تنظیم گردید. پس از گرم کردن با سرعت شش متر و به مدت پنج دقیقه‌ای روی تردمیل، سرعت دویدن هر دو دقیقه دو متر بر دقیقه افزایش یافت تا زمانی که موش‌ها از ادامه کار بازماندند. سرعت نهایی ثبت شده به عنوان سرعت حداکثری در نظر گرفته شد. برای اطمینان از دقت نتایج، آزمون‌ها در ساعات مشخصی برای هر گروه انجام شد (۱۳).

تمرین استقامتی شدت متوسط (moderate-intensity continuous training): یک هفته پس از تایید ابتلای موش‌ها به دیابت، دو گروه تمرینی تشکیل شد. زمان تمرین با در نظر گرفتن چرخه شبانه‌روزی و به منظور مقایسه اثرات تمرین صبحگاهی و شبانه طراحی شد. به گفته Sato و همکاران (۲۰۱۹)، تمرینات به ترتیب سه ساعت پس از طلوع آفتاب (ساعت ۹ صبح) و سه ساعت پس از غروب آفتاب (ساعت ۹ شب) انجام (۱۴). پیش از شروع برنامه اصلی تمرین، موش‌ها برای سازگاری با دستگاه تردمیل، به مدت یک هفته به طور تدریجی با آن آشنا شدند. برنامه تمرینی با

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

شدت متوسط ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن، به مدت ۸۰ دقیقه در هر جلسه و به مدت ۸ هفته پیوسته اجرا شد (۱۳). در طول این مدت، وزن بدن و سطح گلوکز خون موش‌ها به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد (شکل ۱).

نمونه برداری. پس از پایان دوره هشت هفته‌ای تمرین، موش‌ها برای نمونه‌برداری به آزمایشگاه منتقل شدند. به منظور بی‌هوشی، ترکیبی از کتامین و زایلازین به صورت درون صفاقی به آن‌ها تزریق شد. سپس، نمونه خون به طور مستقیم از قلب گرفته شده و پس از سانتریفیوژ، سرم آن جدا شد. همچنین، بافت چربی احشایی نیز برداشته شده و برای آزمایش‌های بعدی در دمای ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری شد. با توجه به اهمیت تعیین تغییرات در ساعت زیستی در زمان‌های مختلف، هر گروه از موش‌ها در همان ساعتی که در طول دوره تمرین به فعالیت می‌پرداختند، تشریح شدند (۱۵).

سنجش شاخص مقاومت به انسولین : برای محاسبه شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) گلوکز خون با روش گلوکز اکسیداز و اسپکتروفتومتری (پارس آزمون، ایران، و انسولین با روش الایزا اختصاصی گونه (Bioassay Technology، چین) با دقت برون آزمون ۳/۴٪ و درون آزمون ۴/۳٪ ارزیابی شد. برای سنجش میزان مقاومت به انسولین از فرمول زیر استفاده شد (۱۶):

Homa-IR=(Fasting Insulin(μU/ml)*Fasting Glucose(mmol/L))/22.5

استخراج RNA و سنتز cDNA:

در این مطالعه، استخراج RNA با استفاده از کیت Total RNA Extraction) پارس طوس، ایران) طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. برای اندازه‌گیری غلظت و خلوص RNAاستخراج‌شده، از دستگاه نانو دراپ استفاده گردید. جذب نوری RNA در طول موج ۲۶۰ نانومتر ثبت شد و نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ به منظور بررسی آلودگی RNA با پروتئین‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در صورتی که این نسبت بالاتر از ۱/۸ بود، کیفیت RNA مطلوب در نظر گرفته شد. همچنین، نسبت ۲۶۰/۲۳۰ به منظور ارزیابی آلودگی با فنول و سایر مولکول‌های کوچک اندازه‌گیری شد و مقادیر بالای ۱/۸ به عنوان شرایط مطلوب تلقی گردید. در این پژوهش برای بررسی یکپارچگی RNA از ژل آگارز استفاده نشد و ارزیابی‌های کیفی RNA تنها از طریق دستگاه نانو دراپ صورت گرفت. سنتز cDNA با استفاده از کیت cDNA synthesis kit Easy™ (پارس طوس، ایران) انجام شد. برای این منظور، ۱ میکروگرم RNA به عنوان ورودی در نظر گرفته شد. مخلوط واکنش شامل ۵ میکرولیتر RNA، ۱۰ میکرولیتر Buffer Mix 2x، ۲ میکرولیتر Enzyme Mix و ۵ میکرولیتر آب DEPC بود. مخلوط واکنش پس از پیپتینگ، ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سلسیوس و سپس به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۷ درجه سلسیوس انکوبه شد. برای غیر فعال‌سازی آنزیم‌ها، نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه در دمای ۸۵ درجه سلسیوس قرار گرفتند و در نهایت برای استفاده در مراحل بعدی در دمای ۲۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند.

ارزیابی بیان ژن (qRT-PCR): از آزمون PCR در زمان حقیقی (Real-time PCR) به‌منظور ارزیابی بیان ژن‌های UCP-1وPGC-1α در بافت چربی احشایی استفاده شد. لیست پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه، توالی و طول قطعه‌ای که توسط آنها تکثیر شد و نیز عدد دسترسی GenBank در جدول۱ آمده است. طراحی پرایمر با استفاده از نرم افزار پرایمر ۳انجام شد.

برای ارزیابی بیان ژن‌های UCP-1 و PGC-1α در بافت چربی احشایی، از روش Real-time PCR استفاده شد. RNA از بافت‌های مورد نظر با استفاده از کیت Total RNA Extraction(پارس طوس، ایران) استخراج و به cDNAتبدیل شد. واکنش Real-time PCR با استفاده از کیت SYBR Green Real Time PCR (پارس طوس، ایران) و دستگاه Lava96 Real-time PCR Detection System (DaAnGene Co Ltd)انجام گردید. مخلوط واکنش شامل ۶/۲۵ میکرولیتر SYBR Green Master

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

Mix، ۰/۲۵ میکرولیتر از هر پرایمر (۱۰ میکرومولار)، سه میکرولیتر cDNA (۲۰۰ نانوگرم) و ۲/۷۵ میکرولیتر آب DNase-freeدر حجم نهایی ۱۲/۵میکرولیتر بود. پروتکل PCRشامل دناتوراسیون اولیه در ۹۴ درجه سلسیوس به مدت پنج دقیقه و ۵۰ سیکل دناتوراسیون در ۹۴ درجه سلسیوس به مدت ۱۵ ثانیه، اتصال پرایمر در ۶۰ درجه سلسیوس به مدت ۱۵ ثانیه و طویل‌سازی در ۷۲ درجه سلسیوس به مدت ۳۰ ثانیه بود. نتایج با استفاده از روش مقایسه‌ای ΔΔCt و نرم‌افزار Lava96 3.2آنالیز شدند. نتایج براساس فرمول عمومی $۲^{-\Delta\Delta Ct}$ گزارش شد. با توجه به انتخاب روش مقایسه‌ای بیان ژن $\Delta\Delta Ct$ در این مطالعه، ارزیابی کارایی تکثیر ژن کنترل داخلی (GAPDH) و ژن‌های UCP-1وPGC-1α ضروری بود. کارایی تکثیر ژن‌های هدف و کنترل داخلی با رسم منحنی استاندارد و محاسبه شیب خط و کارایی تکثیر مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۷).

جدول ۱: پرایمرهای طراحی شده برای ارزیابی بیان ژن‌هایUCP-1، PGC-1α و GAPDH در بافت چربی موش‌های دیابتی

Accession No on	Gene symbol	Forward	Reverse	product length (bp)
NM009463	UCP-1	5'-GCTTTGCCTCACTCAGGATTGG-3'	5'-CCAATGAACACTGCCACACCTC-3'	**133**
NM_008904	PGC-1α	5'-GAATCAAGCCACTACAGACACCG-3'	5'-CATCCCTCTTGAGCCTTTCGTG-3'	**127**
NM_008084	GAPDH	5'-CATCACTGCCACCCAGAAGACTG-3'	5'-ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCAG-3'	

آنالیز آماری: جهت تحلیل فاکتورهای خونی و بیان ژن‌های بافت چربی احشایی، محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism 9.0.0 از مسیر تحلیل گروهی و spss-27 انجام شد. توزیع نرمال داده ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk و برای اطمینان از همگنی واریانس گروه ها، آزمون لون ارزیابی شد. سپس برای بررسی تفاوت بین میانگین‌های مختلف از تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد (آزمون تعقیبی بونفرونی). تمامی داده‌های تجربی به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) ارائه شدند. سطح معنی‌داری برای همه آزمون‌ها ۰/۰۵ تعیین شد.

یافته‌ها

در جدول ۲ میانگین و انحراف استاندارد وزن بدن موش¬ها و در جدول ۳ میانگین و انحراف استاندارد گلوگز در ابتدا، آخر هفته‌ی چهارم و هشتم هر گروه ارائه شده است. تجزیه و تحلیل واریانس یافته‌های پژوهش حاضر در جدول ۴ آمده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

جدول ۲. تغییرات وزن موش‌ها (گرم). CH-ZT3= گروه کنترل سالم فاز روشنایی ، CH-ZT15= گروه کنترل سالم فاز تاریکی،CD-ZT3= گروه کنترل دیابتی فاز روشنایی ، CD-ZT15= گروه کنترل دیابتی فاز تاریکی، TD-ZT3= گروه تمرین دیابتی فاز روشنایی، TD-ZT15= گروه تمرین دیابتی فاز تاریکی

گروه‌ها	وزن (گرم)		وزن هفته چهارم (گرم)		وزن نهایی (گرم)	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
CH-ZT3	۲۵	۰/۶۶	۳۱/۵۳	۱/۰۶	۳۳/۰۰	۳/۶۰
CH-ZT15	۲۶/۵۵	۱/۰۴	۳۳/۵۸	۳/۸۸	۳۴/۰۰	۲/۶۴
CD-ZT3	۲۸/۲۴	۲/۳۷	۳۹/۰۰	۳/۷۷	۴۱/۶۷	۰/۵۷
CD-ZT15	۲۴/۲۲	۲/۳۵	۴۰/۶۶	۱/۸۵	۴۰/۶۷	۳/۰۵
TD-ZT3	۲۸/۳۵	۲/۳۳	۳۷/۲۵	۰/۲۳	۳۶/۳۳	۲/۳۰
TD-ZT15	۲۴/۵۲	۳/۳۵	۳۶/۵۸	۰/۵۵	۳۶/۳۳	۲/۳۰
P Values	۰/۱۲		۰/۰۹		۰/۰۷	

جدول ۳:تغییرات گلوکز خون(mg /dl). CH-ZT3= گروه کنترل سالم فاز روشنایی ،CH-ZT15 = گروه کنترل سالم فاز تاریکی،CD-ZT3= گروه کنترل دیابتی فاز روشنایی ، CD-ZT15= گروه کنترل دیابتی فاز تاریکی، TD-ZT3= گروه تمرین دیابتی فاز روشنایی، TD-ZT15= گروه تمرین دیابتی فاز تاریکی

گروه‌ها	گلوکز خون اولیه		گلوکز خون هفته چهارم		گلوکز خون نهایی	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
CH-ZT3	۱۰۰/۱۰	۵/۱۰	۱۱۴/۱۱	۵/۱۱	۱۰۱/۱۸	۴/۱۰
CH-ZT15	۱۰۲/۲۴	۴/۵۸	۱۰۹/۴۴	۴/۵۶	۱۱۶/۴۰	۴/۲۲
CD-ZT3	۱۰۷/۷۵	۳/۷۴	۱۵۲/۱۵	۴/۰۲	۱۴۳/۵۸	۵/۰۹
CD-ZT15	۹۹/۴۴	۱۲/۴۵	۱۴۸/۵۵	۵/۰۲	۱۵۷/۳۳	۱۵/۴۵
TD-ZT3	۹۸/۱۰	۶/۳۳	۱۵۸/۳۳	۵/۴۲	۱۴۳/۲۰	۵/۶۳
TD-ZT15	۱۰۲/۵۶	۳/۶۶	۱۴۲/۴۰	۴/۶۸	۱۲۷/۴۰	۳/۳۶
P Values	۰/۲۵۴		۰/۰۴۸		۰/۰۰۲	

جدول ۴: نتایج آزمون واریانس پارامترهای مورد اندازه‌گیری

متغیرها	سرعت بیشینه متر/دقیقه	گلوکز میلی‌گرم بر دسی‌لیتر	وزن گرم	UCP-1	PGC-1A
F	۴۰/۹۵۰**	۲۲/۲۱۷**	۵/۴۶۰**	۳۰/۳۸****	۳۶/۷۰****
PVALUE	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۸	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱

نتایج آماری بین گروه¬های مورد مطالعه (جدول ۵)، نشان¬دهنده افزایش معنی¬دار سطح متغیرهای گلوکز (P=۰/۰۰۶۴) و وزن (P=۰/۰۰۷۵)، در موش¬های دیابتی نسبت به موش¬های گروه کنترل سالم بود. تاثیر تمرین هوازی در تغییر سطوح این متغیرها یعنی گلوکز (P=۰/۰۰۳۱) و وزن (P=۰/۰۰۷) در گروه¬های تمرینی نسبت به گروه¬های دیابتی، معنی¬دار بود. البته تغییر سطوح متغیر گلوکز در دو فاز تاریکی و روشنایی در تمامی گروه¬های مورد مطالعه تفاوت معنی¬داری با هم نشان ندادند (P=۰/۴۱۴۰).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

ارزیابی تغییرات سرعت حداکثر بین گروه¬های مورد مطالعه، نشان¬دهنده تاثیر معنی¬دار تمرین هوازی در افزایش سرعت حداکثر در موش¬های تمرین داده شده نسبت به گروه¬های دیگر بود (P=۰/۰۰۸۷). تغییرات سرعت حداکثر در دو فاز تاریکی و روشنایی معنی¬دار نبود (P=۰/۹۹۹۶).

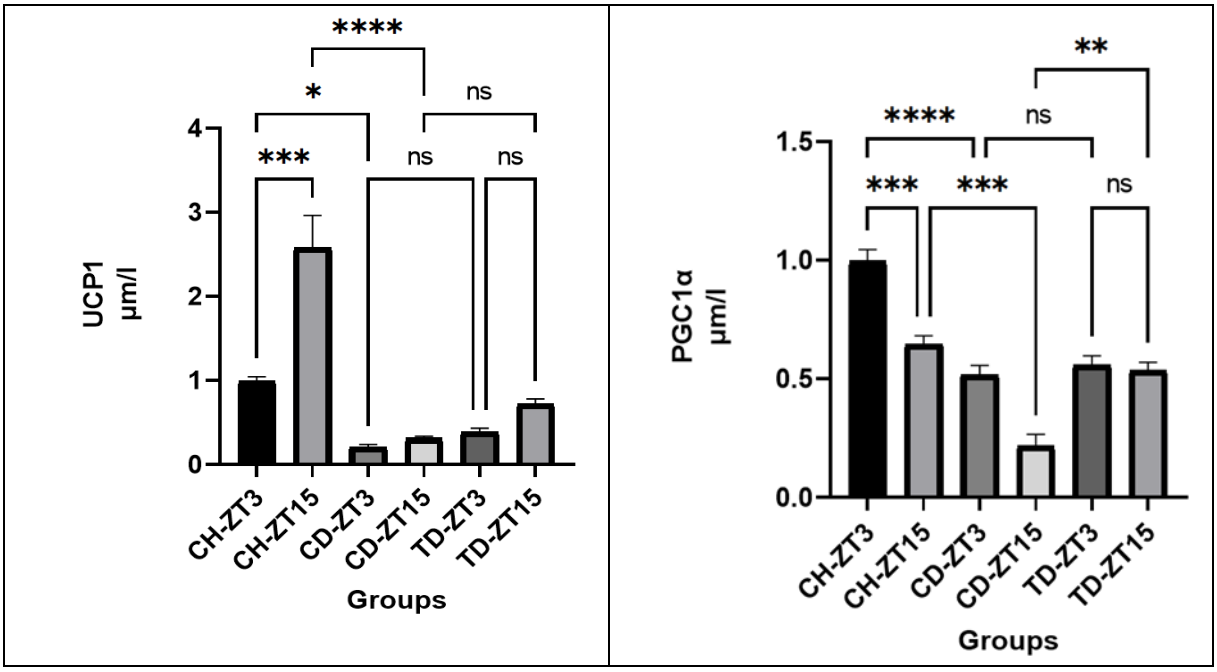
مقایسه نتایج میانگین بیان ژن UCP-1 (شکل ۲)، نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار سطح این متغیر در موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم بود (P <۰/۰۵). ارزیابی تاثیر تمرین هوازی در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه‌های دیابتی کنترل، نشان داد که روند تغییرات این متغیر در موش‌های تمرین داده شده، افزایشی است ولی در سطح ۵ درصد معنی-دار نبود (P >۰/۰۵). تغییرات UCP-1 گروه‌های دیابتی تمرینی و کنترل در دو فاز تاریکی و روشنایی، معنی‌دار نبود(P >۰/۰۵).

مقایسه نتایج میانگین متغیر PGC-1α (شکل ۲)، نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار سطح این متغیر در موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم بود (P <۰/۰۵). ارزیابی تاثیر تمرین هوازی در گروه‌های دیابتی نشان داد که گروه تمرینی نسبت به گروه‌های کنترل، روند تغییرات این متغیر در موش-های تمرین داده شده، افزایشی است ولی در سطح ۵ درصد در گروه تمرینی در فاز روشنایی معنی‌دار نبود (P >۰/۰۵) اما در گروه تمرین در فاز تاریکی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار مشاهده شد (P<۰/۰۵). تغییرات PGC-1α گروه-های دیابتی تمرینی در دو فاز تاریکی و روشنایی، معنی‌دار نبود (P >۰/۰۵).

جدول ۵: مقایسه میانگین متغیرهای مورد ارزیابی، پس از مداخله، در گروه‌های مختلف. اختلاف معنادار بین گروه‌ها در آزمون تعقیبی LSD. حروف لاتین متفاوت بالای هر ستون نشان می‌دهد که میانگین داده‌های آن ستون با میانگین داده‌های ستون‌های دیگر با حروف متفاوت دارای اختلاف آماری معناداری و با ستون‌های با حروف مشابه عدم اختلاف معنادار است. CH: معنای گروه کنترل سالم (Control Healthy) است، CD: به معنای گروه کنترل دیابتی (Control Diabetic) است، TD: به معنای گروه تمرین دیابتی (Training Diabetic) است، ZT3: نشان‌دهنده فاز روشنایی است و ZT15: نشان‌دهنده فاز تاریکی است.

	وزن گرم	Homa-IR	انسولین mU/L	گلوکز میلی‌گرم بر دسی‌لیتر	سرعت بیشینه متر/دقیقه
CH-ZT3	۳۳/۰۰ ±۳/۶۰ b	۹/۹۹± ۰/ ۸۵ f	۴۰/۰۸±۳/ ۶۱ e	۱۰۱/۱۸±۴/۱۰ e	۱۵/۱۶±۱/۰۴ b
CH-ZT15	۳۴/۰۰ ±۲/۶۴ b	۱۱/۸۳±۱/ ۷۴e	۴۱/۱۰±۵/۲۵ e	۱۱۶/۴۰±۴/۲۲ d	۱۵/۵۰±۱/۳۲ b
CD-ZT3	۳۳/۴۱ ± ۱/ ۵۲ a	۳۱/۱۷±۰/۷۹ b	۸۸/۰۴±۵/۳۶ b	۱۴۳/۵۸±۵/۰۹ b	۱۴/۸۳±۱/ ۶۰ b
CD-ZT15	a۴۰/۶۶±۳/۰۵	۳۷/۸۰±۳/۰۴ a	۹۷/۵۳±۶/۴۳ a	۱۵۷/۳۳±۵/ ۴۵ a	۱۵/۶۰±۰/۹۱ b
TD-ZT3	۳۴/۳۳±۱/ ۵۲ b	۲۵/۲۷±۳/۸۳ c	۷۱/۳۲±۷/۱۲ c	۱۴۳/۲۰±۵/۶۳ b	۲۴/۶۶±۱/۱۵ a
TD-ZT15	۳۶/۳۳±۱/۵۲ b	۲۰/۱۰±۲/۶۰ d	۶۳/۸۰±۵/۸۷ d	۱۲۷/۴۰±۳/۳۶ c	۲۴/۸۰±۱/ ۷۰ a

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]



شکل ۲: سطح بیان ژن PGC-1α و UCP1در گروه‌های مختلف. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد ارائه شده‌اند. مقایسه‌های زوجی انجام شده بین میله‌ها، تفاوت‌های معناداری را در سطوح مختلف آماری نشان می‌دهند. نمادهای ستاره‌ای (*، **، ***، ****) در کنار هر میله، میزان معناداری این تفاوت‌ها را مشخص می‌کنند. به این ترتیب:یک ستاره (*) نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.05$ است .دو ستاره(**) نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.01$ است .سه ستاره(***) نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.001$ است.چهار ستاره (****) نیز نشان‌دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.0001$ است. CH-ZT3: گروهی از موش‌های سالم که در فاز روشنایی آزمایش شده‌اند.، CH-ZT15: گروهی از موش‌های سالم که در فاز تاریکی آزمایش شده‌اند، CD-ZT3: گروهی از موش‌های دیابتی که در فاز روشنایی آزمایش شده‌اند، CD-ZT15: گروهی از موش‌های دیابتی که در فاز تاریکی آزمایش شده‌اند، TD-ZT3: گروهی از موش‌های دیابتی که در فاز روشنایی تمرین کرده‌اند و آزمایش شده‌اند و TD-ZT15: گروهی از موش‌های دیابتی که در فاز تاریکی تمرین کرده‌اند و آزمایش شده‌اند.

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که سطح بیان ژن‌های UCP-1 و PGC-1α در موش‌های دیابتی به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود. تمرین هوازی باعث افزایش بیان PGC-1α به ویژه در گروه تمرین در فاز تاریکی شد (P=۰/۰۰۰۱)، اما بر بیان UCP-1 تأثیر معنی‌داری نداشت (P >۰/۰۵).

بررسی بیان ژن‌های PGC-1α و UCP1 در افراد مبتلا به دیابت نوع دو می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با این بیماری کمک کند و راهکارهای جدیدی برای مداخلات درمانی و پیشگیری از دیابت ارائه دهد. به‌ویژه، شناسایی تغییرات در این ژن‌ها می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند و بهبود وضعیت متابولیکی بیماران دیابتی منجر شود. همان‌طور که در نتایج پژوهش حاضر مشاهده شد میزان PGC-1α و UCP1 در گروه دیابتی کمتر از گروه کنترل سالم بود. که با نتایج Abdelazem و همکاران (۲۰۲۲)، Zhu و همکاران (۲۰۲۰) و Zhang و همکاران (۲۰۲۱) همخوان بود (۱۸-۲۰). در افراد مبتلا به DM2، اختلالات در عملکرد میتوکندری و کاهش تعداد میتوکندری‌ها مشاهده می‌شود که می‌تواند به افزایش مقاومت به انسولین و اختلالات متابولیکی منجر شود و PGC-1α به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی در بیوژنز میتوکندریایی شناخته می‌شود به طوری‌که در برخی مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌مرفیسم‌های ژنی PGC-1α می‌توانند به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های وقوع DM2 عمل کنند. به عنوان مثال، در یک مطالعه، وجود آلل A در PGC-1α با افزایش قند خون و نسبت دور کمر به دور باسن در بیماران دیابتی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

ارتباط داشت (۲۰). UCP1 به عنوان یک پروتئین مهم در بافت چربی قهوه‌ای شناخته می‌شود که نقش کلیدی در ترموژنز و متابولیسم چربی دارد. این پروتئین می‌تواند به افزایش مصرف انرژی و کاهش چربی‌های ذخیره‌شده کمک کند افزایش بیان UCP1 می‌تواند به بهبود حساسیت به انسولین و کاهش خطر ابتلا به DM2 کمک کند. مطالعات نشان داده‌اند که ژن‌های مرتبط با UCP1 و PGC-1α می‌توانند با هم در تنظیم متابولیسم انرژی و حساسیت به انسولین تعامل داشته باشند (۲۱).

در این مطالعه مشاهده شد که تمرین هوازی در فاز روشنایی و در فاز تاریکی باعث افزایش سطح UCP1 و PGC-1α شد که افزایش PGC-1α در گروه تمرین هوازی در فاز تاریکی معنی‌دار بود در پژوهش‌های قبلی بیان شد که تمرینات ورزشی می‌توانند به افزایش بیان PGC-1α کمک کنند و بهبودهایی در متابولیسم و کنترل قند خون ایجاد نمایند (۲۲). از مکانیسم‌های احتمالی افزایش بیان PGC-1α در افراد دیابتی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد افزایش نسبت AMP به ATP ناشی از فعالیت ورزشی، پروتئین کیناز فعال شده با AMP (activate AMP-activated protein kinase, AMPK) را فعال می‌کند که یک تنظیم‌کننده کلیدی رونویسی PGC-1α است. تحریک AMPK باعث تغییر متابولیکی به سمت متابولیسم اکسیداتیو و بیوژنز میتوکندری در بافت چربی می‌شود (۲۴, ۲۳). همچنین فعالیت ورزشی محیط هورمونی را تعدیل می‌کند، از جمله آدیپوکین‌ها (مانند آدیپونکتین) که این هورمون‌ها که از بافت چربی آزاد می‌شوند، بیان PGC-1α را افزایش می‌دهند و به بهبود حساسیت به انسولین و اکسیداسیون اسیدهای چرب کمک می‌کنند (۲۶, ۲۵) و آیریزین که یک میوکین است و در حین انقباض عضله آزاد می‌شود، بیان PGC-1α را در بافت چربی تحریک می‌کند و باعث "قهوه‌ای شدن" و افزایش فعالیت متابولیکی می‌شود (۲۷). همچنین مشخص شده است که فعالیت ورزشی بر تولید سیتوکین در بافت چربی تأثیر می‌گذارد و بر بیان PGC-1α تأثیر می‌گذارد و اثرات ضد التهابی ورزش می‌تواند سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش دهد و محیطی مناسب برای افزایش بیان PGC-1α ایجاد کند (۲۸) و به علت اینکه التهاب مزمن کم‌درجه که در دیابت شایع است، و همین التهاب عملکرد متابولیکی را مختل می‌کند. اثرات ضد التهابی فعالیت ورزشی حساسیت به انسولین را در بافت چربی بهبود می‌بخشد و می‌تواند بیان PGC-1α را افزایش دهد (۳۰, ۲۹) و از آنجایی‌که حساسیت به انسولین افزایش‌یافته ناشی از فعالیت ورزشی، جذب و استفاده از گلوکز در بافت چربی را بهبود می‌بخشد. این تغییر متابولیکی می‌تواند بیان PGC-1α را تحریک کند و متابولیسم انرژی و ذخیره‌سازی لیپیدها را بهینه کند (۳۱). در نهایت می‌توان بیان کرد فعالیت ورزشی SIRT1، یک داستیلاز وابسته به NAD+ را فعال می‌کند. SIRT1 با PGC-1α تعامل می‌کند و فعالیت و بیان آن را به ویژه در پاسخ به افزایش در دسترس بودن انرژی از فعالیت ورزشی افزایش می‌دهد (۳۲). همچنین در این پژوهش مشاهده کردیم تمرین هوازی در تغییر سطوح گلوکز(P=۰/۰۰۳۱) و وزن (P=۰/۰۰۷) در گروه¬های تمرینی نسبت به گروه¬های دیابتی، معنی¬دار بود. کاهش وزن، به‌ویژه از طریق کاهش توده چربی، می‌تواند حساسیت به انسولین را افزایش دهد؛ این بهبود با افزایش بیان ژن PGC-1α همراه است که در نتیجه فعال شدن مسیرهای سیگنال‌دهی انسولین و رونویسی این ژن رخ می‌دهد. علاوه بر این، کاهش وزن باعث تغییر در پروفایل آدیپوکین‌ها شده و ترشح لپتین را افزایش می‌دهد که به نوبه خود فعالیت PGC-1α را تقویت می‌کند (۳۳). از طرف دیگر، مدیریت موثر گلوکز خون و فعال شدن AMPK نیز در افزایش بیان PGC-1α و بهبود عملکرد میتوکندری و متابولیسم انرژی نقش دارند (۲۴). در مجموع، کاهش وزن و بهبود کنترل گلوکز خون، با مکانیسم‌های مختلفی از جمله فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ انسولین، تغییر در پروفایل آدیپوکین‌ها و فعال شدن AMPK، به افزایش بیان ژن

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

PGC-1α و در نتیجه بهبود حساسیت به انسولین و متابولیسم انرژی منجر می‌شوند.

در این پژوهش UCP1 بین گروه دیابتی تمرین هوازی و گروه کنترل دیابتی تفاوت معنی‌داری نداشت. این عدم ایجاد تفاوت معنی‌دار می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های مختلفی باشد که بر پاسخ بدن به ورزش تأثیر می‌گذارد. در اینجا به برخی از عوامل و مکانیسم‌های بالقوه که به عدم تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان UCP1 در بافت چربی نمونه‌های دیابتی منجر می‌شود، اشاره می‌شود. مقاومت به انسولین در دیابت، به طور قابل توجهی بر تنظیم بیان ژن UCP1 تأثیرگذار است. اختلال در مسیرهای سیگنالینگ انسولین، منجر به مهار فعالیت عوامل رونویسی شده و در نتیجه، کاهش بیان UCP1 می‌شود. همزمان، التهاب مزمن در دیابت، با افزایش سطح سیتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α، IL-6 و IL-1β، به طور مستقیم و غیرمستقیم بر مسیرهای سیگنالینگ UCP1 تأثیر گذاشته و بیان این ژن را بیشتر کاهش می‌دهد. این مکانیسم‌ها به طور مشترک، به کاهش تولید گرما و اختلال در متابولیسم انرژی در افراد مبتلا به دیابت منجر می‌گردد. این سیتوکین‌ها می‌توانند با ایجاد التهاب و تداخل با مسیرهای سیگنالینگ متابولیکی، بر بیان UCP1 تأثیر منفی بگذارند. التهاب مزمن می‌تواند فعالیت فاکتورهای رونویسی که UCP1 را تقویت می‌کنند، سرکوب کند (۳۴). همان‌طور که در این پژوهش هم دیده شد که میزان UCP1 در گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم داشت زیرا بعد از دیابتی شدن موش‌ها کمیت و عملکرد بافت چربی قهوه‌ای کاهش می‌یابد و مطالعات نشان داده‌اند که ممکن است تغییر کیفی در بافت چربی رخ دهد که منجر به کاهش سلول‌های فعال BAT یا غالب شدن چربی سفید شود که UCP1 را به همان میزان بیان نمی‌کند افراد دیابتی ممکن است ظرفیت کمتری برای "قهوه‌ای شدن" بافت چربی سفید (فرآیند تبدیل چربی سفید به شکل فعال متابولیکی که UCP1 را بیان می‌کند) داشته باشند. این فرآیند به سیگنال‌های مختلفی وابسته است که ممکن است در دیابت به طور موثر عمل نکنند (۳۵). پس تغییرات UCP1 با فعالیت ورزشی را مشکل‌تر می‌سازد و فعالیت ورزشی معمولاً سطح کاتکولامین (مانند نوراپی نفرین) را افزایش می‌دهد که بیان UCP1 را تحریک می‌کند. با این حال، در افراد دیابتی، پاسخ به کاتکولامین‌ها ممکن است کاهش یابد و ظرفیت آن‌ها را برای فعال‌سازی مسیرهایی که UCP1 را تقویت می‌کنند، کاهش دهد (۳۷, ۳۶). به طور کلی عدم افزایش بیان UCP1 در پاسخ به فعالیت ورزشی حاضر در موش‌های دیابتی را می‌توان به تعامل پیچیده مقاومت به انسولین، التهاب مزمن، تغییر ویژگی‌های بافت چربی، اختلال هورمونی، ناکافی بودن مدت و یا شدت فعالیت ورزشی نسبت داد.

اما در مورد اثر ریتم شبانه‌روزی بر بیان فاکتورهای مورد سنجش هم می‌توان بیان کرد که تمرین ورزشی در فاز تاریکی باعث افزایش معنی‌دار PGC-1α نسبت به گروه کنترل شد. ساعت زیستی داخلی بدن، فرآیندهای متابولیکی گوناگونی را، از جمله آن‌هایی که در متابولیسم انرژی و عملکرد میتوکندری دخیل هستند، تنظیم می‌کند. ورزش در زمان‌هایی که با ریتم‌های شبانه‌روزی بدن هم‌راستا باشد، معمولاً منجر به پاسخ‌های فیزیولوژیکی قدرتمندتری می‌شود. این پاسخ‌ها شامل افزایش بیان ژن PGC-1α است که نقش محوری در تنظیم بیوژنز میتوکندری و گرمازایی ایفا می‌کند (۳۸). همچنین پروفایل هورمونی بدن در طول شبانه‌روز نوسانات قابل توجهی دارد که بر پاسخ‌های فیزیولوژیکی به ورزش، از جمله فرآیندهای ترمیم عضلانی و رشد، تأثیرگذار است. به عنوان مثال، سطوح هورمون کورتیزول (مرتبط با استرس) و تستوسترون (مرتبط با آنابولیسم) در طول روز تغییرات مشخصی را نشان می‌دهند. این نوسانات هورمونی می‌تواند بر بیان ژن PGC-1α، که نقش محوری در تنظیم بیوژنز میتوکندری و ترمیم عضلانی ایفا می‌کند، تأثیر بگذارد (۳۹). بنابراین افزایش بالقوه بیان PGC-1α با فعالیت ورزشی در فاز تاریکی در مقایسه با جلسات تمرین در فاز روشنایی را می‌توان به ترکیبی از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

ریتم‌های شبانه‌روزی، نوسانات هورمونی، تقاضای انرژی و آمادگی فیزیولوژیکی (مانند دمای بدن) ، نسبت داد (۴۰). هر یک از این عناصر می‌تواند به ایجاد یک محیط مطلوب‌تر برای بیان PGC-1α پس از ورزش در فاز تاریکی کمک کند. درک این مکانیسم‌ها می‌تواند به بهینه‌سازی برنامه‌های تمرینی برای کسانی که به دنبال بهبود سلامت متابولیکی و عملکرد هستند کمک کند.

نتیجه‌گیری

به طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که انجام تمرینات هوازی، به ویژه در فاز تاریکی، می‌تواند به عنوان یک مداخله درمانی امیدوارکننده برای بهبود وضعیت متابولیکی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گیرد. نتایج حاصل از این پژوهش، پتانسیل بالای ورزش هوازی در مدیریت دیابت را نشان می‌دهد. با این حال، برای تعمیم این یافته‌ها به جمعیت انسانی و ارائه توصیه‌های بالینی دقیق‌تر، انجام مطالعات بالینی بزرگ‌تر و طولانی‌مدت‌تری بر روی انسان ضروری است. این مطالعات می‌توانند به ما کمک کنند تا مکانیسم‌های مولکولی دقیق تأثیر ورزش بر بیان ژن‌ها را شناسایی کرده و عوامل فردی مؤثر بر پاسخ به ورزش در افراد دیابتی را مشخص نماییم. لازم به ذکر است که نتایج حاصل از مطالعات حیوانی، از جمله مطالعه حاضر بر روی موش، می‌توانند به‌عنوان یک گام اولیه برای درک بهتر فرآیندهای زیستی مرتبط با بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرند. با این حال، تفاوت‌های فیزیولوژیکی بین موش و انسان، نیاز به احتیاط در تعمیم مستقیم نتایج را ایجاب می‌کند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دانشگاه شهید چمران اهواز، به ویژه آزمایشگاه آوین ژن واقع در مرکز رشد دانشگاه که امکانات لازم جهت انجام این پژوهش سلولی-مولکولی و بیوشیمی را در سال ۱۴۰۲ فراهم نموده است، کمال تشکر و قدردانی را داریم. همچنین از تمامی افرادی که به نحوی در انجام این مطالعه مشارکت داشته‌اند، صمیمانه سپاسگزاریم. کد اخلاق این پژوهش EE/1401.2.24.173079/scu.ac.ir است.

بدینوسیله نویسندگان تصریح می¬نمایند که هیچگونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1.Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, et al. Economic costs of diabetes in the US in 2022. Dia Care. 2024;47(1):26-43.

2.Chand S, Tripathi AS, Dewani AP, Sheikh NWA. Molecular targets for management of diabetes: Remodelling of white adipose to brown adipose tissue. Life Sci. 2024:122607. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122607

3.Peng Y, Zhao L, Li M, Liu Y, Shi Y, Zhang J. Plasticity of Adipose Tissues: Interconversion among White, Brown, and Beige Fat and Its Role in Energy Homeostasis. Biomolecules. 2024;14(4):483.

4.Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2013;2013(1):585897.

5.Brondani LdA, Assmann TS, Duarte GCK, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56:215-25.

6.Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, Duan H. PGC-1α, glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. J endocrinol. 2016;229(3):R99-R115.

7.Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. J Biol Rhythms. 2011;26(5):423-33.

8.Wolff G, Esser KA. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(9):1663.

9.Zambon AC, McDearmon EL, Salomonis N, Vranizan KM, Johansen KL, Adey D, et al. Time-and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. Genome Biol. 2003;4(10):1-12.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

10.Tahara Y, Shibata S. Entrainment of the mouse circadian clock: Effects of stress, exercise, and nutrition. Free Radic Biol Med. 2018;119:129-38.
11.Farkhaie F, Hosseini S, Edalat Manesh M. The effect of endurance training with Niglla Sativa extract on lipid profile of diabetic rats. Jahesh J. 2013;14(1):11-8.
12.Nazari M, Moghimipour E, Tabandeh MR. Betaine down regulates apelin gene expression in cardiac and adipose tissues of insulin resistant diabetic rats fed by high-calorie diet. Int J Pept Res Ther. 2017;23:181-90.
13.Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. Sci Rep. 2017;7(1):204.
14.Sato S, Basse AL, Schönke M, Chen S, Samad M, Altıntaş A, et al. Time of exercise specifies the impact on muscle metabolic pathways and systemic energy homeostasis. Cell Metab. 2019;30(1):92-110. e4.
15.Dalbram E, Basse AL, Zierath JR, Treebak JT. Voluntary wheel running in the late dark phase ameliorates diet-induced obesity in mice without altering insulin action. J Appl Physiol. 2019;126(4):993-1005.
16.Zeng P, Cai X, Yu X, Huang L, Chen X. HOMA-IR is an effective biomarker of non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population. J Int Med Res. 2023;51(10):03000605231204462.
17.Foroutan P, Boshagh MA, Moloudi MR, Fakhari S, Nikkhoo B, Jalili A. Expression of CXC chemokine receptors in acute ulcerative colitis: initial study from an animal model. Adv Biomed Res. 2019;8(1):56.
18.Zhu N, Yan X, Li H, Wang H. Clinical significance of serum PGC-1 alpha levels in diabetes mellitus with myocardial infarction patients and reduced ROS-oxidative stress in diabetes mellitus with myocardial infarction model. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020:4041-9.
19.Zhang Z, Zhang X, Meng L, Gong M, Li J, Shi W, et al. Pioglitazone inhibits diabetes-induced atrial mitochondrial oxidative stress and improves mitochondrial biogenesis, dynamics, and function through the PPAR-γ/PGC-1α signaling pathway. Front Pharmacol. 2021;12:658362.
20.Abdelazem AS, Hussein AG, Mousa MM, Assaf SA, Hussein S. Potential Role of Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Coactivator-1 Alpha (PGC-1α) Gene Polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Egypt J Hosp Med. 2022;89(2):6956-60.
21.Kocak T, Tek N. Osteocalcin: A new phenomenon for type 2 diabetes and obesity. EUR J ENV PUBLIC HLT. 2023, 7(3), em0135- em0145
22.Khalili M, Sadeghi A, Maleki MJJ. The Effect Of Eight-Week High Intensity Interval Training (Hiit) And Caffeine Intake On The Pgc-1A Expression In Soleus Muscle In Diabetic Rats Induced Streptozotocin. Iran J Diabetes Metab. 2020;19(5):269-80.
23.Spaulding HR, Yan Z. AMPK and the adaptation to exercise. Annu Rev Physiol. 2022;84(1):209-27.
24.Cantó C, Auwerx J. PGC-1α, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. Curr Opin Lipidol. 2009;20(2):98-105.
25.Kim JE, Kim JS, Jo MJ, Cho E, Ahn SY, Kwon YJ, et al. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome. Molecules. 2022;27(2):334.
26.Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, Izawa T, Oh-Ishi S, Ishibashi Y, et al. Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017(1):9410954.
27.Li H, Wang F, Yang M, Sun J, Zhao Y, Tang D. The effect of irisin as a metabolic regulator and its therapeutic potential for obesity. Int J Endocrinol. 2021;2021(1):6572342.
28.Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. Nature. 2008;454(7203):463-9.
29.Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Front Physiol. 2020;10:1607.
30.Porter JW, Rowles JL, Fletcher JA, Zidon TM, Winn NC, McCabe LT, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in adipose tissue do not require FGF21. J Endocrinol. 2017;235(2):97-109.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]

31.Mulya A, Haus JM, Solomon TP, Kelly KR, Malin SK, Rocco M, et al. Exercise training-induced improvement in skeletal muscle PGC-1α-mediated fat metabolism is independent of dietary glycemic index. Obesity. 2017;25(4):721-9.
32.Gibril BAA, Xiong X, Chai X, Xu Q, Gong J, Xu J. Unlocking the Nexus of Sirtuins: A Comprehensive Review of Their Role in Skeletal Muscle Metabolism, Development, and Disorders. Int J Biol Sci. 2024;20(8):3219.
33.Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2022;23(1):13-30.
34.Omran F, Christian M. Inflammatory signaling and brown fat activity. Front Endocrinol. 2020;11:156.
35.Carpentier AC, Blondin DP, Haman F, Richard D. Brown adipose tissue—a translational perspective. Endocr Rev. 2023;44(2):143-92.
36.Maliszewska K, Kretowski A. Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1530.
37.Zhu Y, Qi Z, Ding S. Exercise-induced adipose tissue thermogenesis and browning: How to explain the conflicting findings? Int J Mol Sci. 2022;23(21):13142.
38.Duglan D, Lamia KA. Clocking in, working out: circadian regulation of exercise physiology. Trends Endocrinol Metab. 2019;30(6):347-56.
39.Teo W, Newton MJ, McGuigan MR. Circadian rhythms in exercise performance: implications for hormonal and muscular adaptation. J Sports Sci Med. 2011;10(4):600.
40.Pendergrast LA, Lundell LS, Ehrlich AM, Ashcroft SP, Schönke M, Basse AL, et al. Time of day determines postexercise metabolism in mouse adipose tissue. PNAS. 2023;120(8):e2218510120. doi: 10.1073/pnas.2218510120

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-04]