



دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی  
گروه فیزیولوژی ورزشی

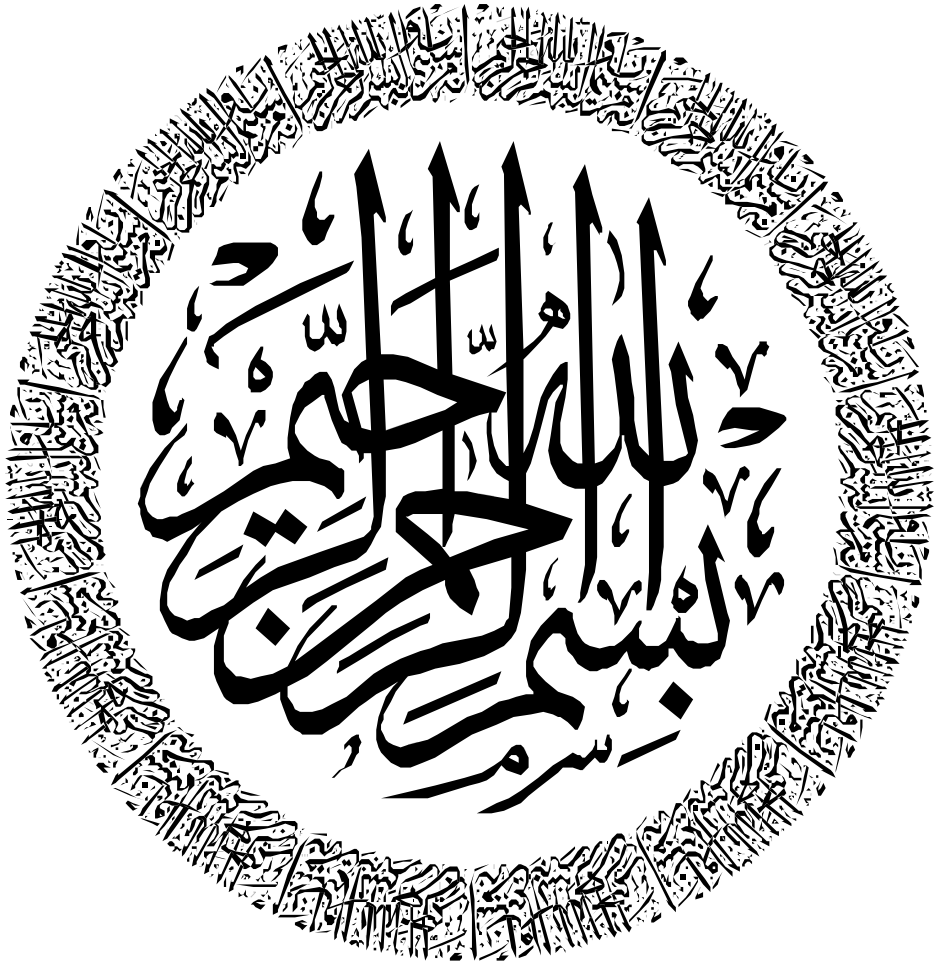
رساله دکتری

**اثر کاهش وزن ناشی از دو شدت متفاوت تمرینات استقامتی بر بیان  
mRNA پروتئین جفت نشده ۳ (UCP3) و نقش لپتین و FFA  
پلاسما در موش‌های چاق**

از  
هادی روحانی

استاد راهنما  
دکتر حمید محبی

مرداد ۱۳۹۲



دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی  
گروه فیزیولوژی ورزشی

عنوان:

**اثر کاهش وزن ناشی از دو شدت متفاوت تمرینات استقامتی بر بیان  
mRNA پروتئین جفت نشده ۳ (UCP3) و نقش لپتین و FFA  
پلازما در موش‌های چاق**

از  
هادی روحانی

استاد راهنما  
دکتر حمید محبی

استادان مشاور  
دکتر صادق حسن‌نیا  
دکتر مرتضی دلیری جوپاری

مرداد ۱۳۹۲

## تقدیم بہ

چشمہ سرشار و بی پایان محبت کہ بی بی بیچ بنتی محبتش جاریست؛ او کہ

آورد، ہدیہ ای بہ عظمت بہشت را ارزانی او داشته است و من

شرمسار از اینکہ تحفہ می من درویش این برک سبز است

## مشکر و قدردانی

بر خود لازم می‌دانم که نهایت تشکر و امتنان خود را از استاد کرامت‌دوستانه جناب آقای دکتر حمید محبی که بارها نظرات ارزشمند خود مرا در بهبود و پیشرفت هر چه بیشتر این رساله‌یاری رساندند به جای آورده و آرزو مندم که افتخار مجدد همکاری با ایشان را در مطالعات تحقیقی به دست آورم.

از اساتید ارجمند آقایان دکتر صادق حسن‌نیا و دکتر مرتضی دلیری جوپاری به واسطه راهنمایی‌های ارزنده‌شان سپاسگزارم و آرزوی توفیق آنان را خواستارم.

لازم می‌دانم از زحمات سرکار خانم دکتر نازنین پیروزی و جناب آقای دکتر نبی‌الله نامور اصل که طی مدت اجرای این تحقیق مرا در انجام آزمایشات مختلف همراهی کردند سپاسگزاری نموده و توفیق آنان را از خداوند متعال نخواهانم.

از تمامی اساتید و کارکنان دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه کیلان به خصوص اساتید محترم گروه فیزیولوژی ورزشی به واسطه علوم و تجاربی که خالصانه به من آموختند قدردانی کرده و آرزوی همکاری با آن عزیزان را دارم.

در نهایت از پدر و مادرم به خاطر زندگی، بخشیدن، از همسرم عزیزم خانم زهرا محمدی به خاطر بردباری در برابر مشکلاتی که در طول انجام پروژه وجود داشت و از خانواده همسرم به خاطر حمایت از بنده در طول انجام این پروژه کمال تشکر را دارم.

چ	فهرست جدول ها	-----
ح	فهرست شکل ها	-----
خ	فهرست علائم اختصاری	-----
د	چکیده فارسی	-----
ذ	چکیده انگلیسی	-----

## ۱ فصل اول – طرح پژوهش

۲	۱-۱ مقدمه	-----
۴	۲-۱ بیان مسأله	-----
۸	۳-۱ ضرورت و اهمیت پژوهش	-----
۹	۴-۱ اهداف پژوهش	-----
۹	۱-۴-۱ هدف اصلی	-----
۹	۲-۴-۱ اهداف اختصاصی	-----
۹	۵-۱ فرضیه‌های پژوهش	-----
۱۰	۶-۱ متغیرهای پژوهش	-----
۱۰	۱-۶-۱ متغیر مستقل	-----
۱۰	۲-۶-۱ متغیر وابسته	-----
۱۰	۷-۱ محدودیت‌های پژوهش	-----
۱۰	۱-۷-۱ محدودیت‌های قابل کنترل	-----
۱۱	۲-۷-۱ محدودیت‌های غیر قابل کنترل	-----
۱۱	۸-۱ تعریف واژه‌ها و اصطلاحات	-----

## ۱۳ فصل دوم – پیشینه پژوهش

۱۴	۱-۲ مقدمه	-----
۱۴	۲-۲ چاقی و خطر سلامتی	-----
۱۶	۳-۲ پروتئین‌های جفت نشده (UCP)	-----
۱۹	۴-۲ اعمال UCP2 و UCP3	-----
۲۰	۵-۲ نقش UCP2 و UCP3 در گرمزایی و محافظت در برابر چاقی	-----
۲۳	۶-۲ ارتباط UCPها با تولید میتوکندریایی رادیکال‌های آزاد	-----
۲۵	۷-۲ ارتباط UCPها با ترشح انسولین	-----
۲۷	۸-۲ تاثیر اسیدهای چرب بر UCPها	-----

۲۹	۹-۲ تاثیر ورزش بر UCP ها
۲۹	۱-۹-۲ پاسخ حاد UCP3 به فعالیت ورزشی
۳۲	۲-۹-۲ سازگاری UCP3 به تمرینات استقامتی
۳۵	۱۰-۲ لپتین و UCP3
۳۷	۱۱-۲ جمع بندی

### فصل سوم - روش‌شناسی پژوهش ----- ۳۹

۴۰	۱-۳ مقدمه
۴۰	۲-۳ نمونه پژوهش و نحوه نگهداری
۴۱	۳-۳ طرح کلی پژوهش
۴۲	۴-۳ تغذیه موش‌ها
۴۵	۵-۳ بافت برداری عضله دوقلو
۴۶	۶-۳ اندازه‌گیری مقدار بیان ژن UCP3
۵۰	۷-۳ اندازه‌گیری متغیرهای خونی
۵۰	۱-۷-۳ اندازه‌گیری لپتین پلاسما
۵۱	۲-۷-۳ اندازه‌گیری FFA پلاسما
۵۱	۸-۳ برنامه تمرین ورزشی
۵۱	۹-۳ روش‌های آماری

### فصل چهارم - یافته‌های پژوهش ----- ۵۲

۵۳	۱-۴ مقدمه
۵۳	۲-۴ بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها
۵۴	۳-۴ اطلاعات توصیفی
۵۵	۴-۴ آزمون فرضیه‌های پژوهش

### فصل پنجم - بحث و نتیجه‌گیری ----- ۶۴

۶۵	۱-۵ مقدمه
۶۵	۲-۵ خلاصه پژوهش
۶۷	۳-۵ اثر تمرینات استقامتی بر UCP3
۷۰	۴-۵ UCP3 و FFA
۷۳	۵-۵ تغییرات وزن، لپتین و UCP3

۶-۵ جمع‌بندی ----- ۷۹

۷-۵ پیشنهادهایی برای مطالعات آینده ----- ۸۰

۸-۵ پیشنهادهای کاربردی ----- ۸۰

**منابع ----- ۸۲**

**پیوست‌ها ----- ۱۰۰**

پیوست ۱- آنالیز کمی بیان ژن ----- ۱۰۱

پیوست ۲- استخراج Total RNA از بافت عضله ----- ۱۱۰

پیوست ۳- دستورالعمل اندازه‌گیری لپتین ----- ۱۱۱

پیوست ۴- دستورالعمل اندازه‌گیری FFA ----- ۱۱۳



جدول ۱-۲ بافت‌های بیان ژن UCPها.....	۱۷
جدول ۲-۲ تشابه اسیدهای آمینه بین UCPها.....	۱۸
جدول ۱-۳ مواد تشکیل دهنده غذای موش.....	۴۳
جدول ۲-۳ میزان انرژی و سهم هر ماده غذایی به ازای ۱۰۰ گرم غذای استاندارد و پرچرب.....	۴۳
جدول ۳-۳ توالی پرایمرهای ژن UCP3 و بتا ۲ میکروگلوبولین.....	۴۸
جدول ۴-۳ شرایط دمایی، زمان و تعداد چرخه هر مرحله از PCR.....	۴۸
جدول ۱-۴ نتایج آزمون شاپیرو-ویلک برای متغیرهای مورد مطالعه.....	۵۳
جدول ۲-۴ میانگین و انحراف استاندارد غلظت متغیرهای خونی موش‌ها.....	۵۵
جدول ۳-۴ نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای مقایسه میانگین بیان نسبی UCP3 mRNA عضله.....	۵۵
جدول ۴-۴ نتایج آزمون تعقیبی توکی (مقادیر p) برای مقایسه میانگین بیان نسبی UCP3 mRNA عضله.....	۵۶
جدول ۵-۴ نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای مقایسه میانگین لپتین پلاسما.....	۵۷
جدول ۶-۴ نتایج آزمون تعقیبی توکی (مقادیر p) برای مقایسه میانگین پلاسمایی لپتین.....	۵۷
جدول ۷-۴ نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای مقایسه میانگین FFA پلاسما.....	۵۸
جدول ۸-۴ نتایج آزمون تعقیبی توکی (مقادیر p) برای مقایسه میانگین پلاسمایی FFA.....	۵۹
جدول ۹-۴ نتایج آزمون پیرسون در بررسی میزان ارتباط تغییرات وزن و میزان نسبی بیان UCP3 mRNA.....	۶۰
جدول ۱۰-۴ نتایج آزمون پیرسون در بررسی میزان ارتباط تغییرات وزن و میزان نسبی بیان UCP3 mRNA.....	۶۰
جدول ۱۱-۴ نتایج آزمون پیرسون در بررسی ارتباط لپتین و میزان نسبی بیان UCP3 mRNA.....	۶۲
جدول ۱۲-۴ نتایج آزمون پیرسون در بررسی ارتباط FFA و میزان نسبی بیان UCP3 mRNA.....	۶۳

- شکل ۱-۲ عوامل موثر بر توسعه چاقی ..... ۱۵
- شکل ۲-۲ نقش UCPها در میتوکندری ..... ۱۷
- شکل ۳-۲ توپولوژی UCP در غشای داخلی میتوکندری ..... ۱۸
- شکل ۴-۲ مسیر تحریک گیرنده بتا و فعال سازی UCP ..... ۱۹
- شکل ۵-۲ مدلی برای فعال سازی فیزیولوژیکی UCP2 و UCP3 توسط سوپراکسید ..... ۲۴
- شکل ۶-۲ ارتباط اسیدهای چرب با UCPها ..... ۲۸
- شکل ۷-۲ نسبت تغییرات پروتئین UCP3 در اثر تمرینات استقامتی (ستون سیاه) و سرعتی (ستون سفید) ..... ۳۴
- شکل ۱-۳ دستگاه تگ برای شماره گذاری بر روی گوش حیوانات کوچک ..... ۴۱
- شکل ۲-۳ پروتکل و طرح اجرای پژوهش ..... ۴۲
- شکل ۳-۳ پلت غذای موش، پرچرب (سمت راست) و معمولی (سمت چپ) ..... ۴۴
- شکل ۴-۳ موش چاق (سمت راست) و موش معمولی (سمت چپ) ..... ۴۴
- شکل ۵-۳ ترازوی آزمایشگاهی وزن کشی ..... ۴۵
- شکل ۶-۳ جداسازی عضله دوقلو موش ..... ۴۵
- شکل ۷-۳ محلول RNA later ..... ۴۶
- شکل ۸-۳ هموژنایزر ..... ۴۷
- شکل ۹-۳ دستگاه کوربت برای انجام Real time PCR ..... ۴۹
- شکل ۱۰-۳ مراحل جمع آوری نمونه پلاسمای موش ..... ۵۰
- شکل ۱-۴ تغییرات وزن موش‌ها در طی مرحله چاق شدن و مرحله تمرین ..... ۵۴
- شکل ۲-۴ میزان تغییرات بیان نسبی UCP3 mRNA عضله ..... ۵۶
- شکل ۳-۴ میانگین غلظت لپتین پلاسمای موش‌ها ..... ۵۸
- شکل ۴-۴ میانگین غلظت اسیدهای چرب آزاد پلاسمای موش‌ها ..... ۵۹
- شکل ۵-۴ میانگین میزان بیان نسبی UCP3 mRNA و افزایش وزن موش‌ها در مرحله چاق شدن ..... ۶۱
- شکل ۶-۴ میانگین میزان بیان نسبی UCP3 mRNA و کاهش وزن موش‌ها ..... ۶۱
- شکل ۷-۴ میانگین میزان بیان نسبی UCP3 mRNA و لپتین پلاسمای در گروه‌های مختلف ..... ۶۲
- شکل ۸-۴ میانگین میزان بیان نسبی UCP3 mRNA و FFA پلاسمای در گروه‌های مختلف ..... ۶۳

## علائم اختصاری

ADP	Adenosine Diphosphate
AMPK	Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase
ANT	Adenine Nucleotide Translocator
ATP	Adenosine Triphosphate
BAT	Brown Adipose Tissue
BMI	Body Mass Index
BMR	Basal Metabolic Rate
cDNA	Complementary DNA
CT	Critical Threshold
DAG	Diacylglycerol
DIO	Diet-Induced Obesity
DIT	Diet-Induced Thermogenesis
DNA	Deoxyribonucleic Acid
E	Efficiency
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPOC	Excess Post-exercise Oxygen Consumption
FFA	Free Fatty Acid
GDP	Guanosine Diphosphate
GLUT4	Glucose Transporter Type 4
HDL	High-Density Lipoprotein
HI	High Intensity training group
IRS-1	Insulin Receptor Substrate 1
LDL	Low-Density Lipoprotein
LI	Low Intensity training group
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
m $\beta$ 2m	Beta-2 Microglobulin
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NB	Non-obese Base group
NEFA	Non-Esterified Fatty Acid
OB	Obese Base group
OC	Obese Control group
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI3K	Phosphatidylinositide 3-Kinase
PKC $\theta$	Protein Kinase C Theta Type
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
RER	Respiratory Exchange Ratio
ROS	Reactive Oxygen Species
RT-PCR	Real Time PCR
T3	Triiodothyronine Hormone
TEF	Thermic Effect of Food
TG	Triacylglycerol
UCP3	Uncoupling Protein 3
UCR	Uncoupling Respiration
VO <sub>2</sub> max	Maximal Oxygen Consumption
WAT	White Adipose Tissue
$\beta$ 3-AR	Beta-3 Adrenergic Receptor

اثر کاهش وزن ناشی از دو شدت متفاوت تمرینات استقامتی بر بیان mRNA پروتئین جفت نشده ۳ (UCP3) و نقش لپتین و FFA پلاسما در موش‌های چاق

هادی روحانی

هدف: UCP3 یکی از ژن‌های درگیر در چاقی است که ممکن است در اثر تمرینات ورزشی تغییر کند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر کاهش وزن ناشی از تمرینات استقامتی بر بیان ژن UCP3 mRNA و نقش لپتین و FFA پلاسما در موش‌های چاق C57BL/6 بود.

روش پژوهش: این پژوهش در طی مدت ۲۴ هفته انجام شد. تعداد ۳۰ سر موش C57BL/6 (۳-۴ هفته‌ای، ۱۵-۱۰ گرمی) در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفت. ۲۴ سر به مدت ۱۲ هفته از غذای پرچرب (۶۰ درصد چربی) و ۶ سر نیز از غذای معمولی (۳۵ درصد چربی) تغذیه کردند. ۶ سر موش چاق (گروه OB) و ۶ سر موش غیرچاق (گروه NB) برای اندازه‌گیری‌های پایه کشته شدند. ۱۲ سر از موش‌های چاق به مدت ۱۲ هفته و هر هفته ۵ جلسه با شدت بالا (گروه HI) (۷۵ درصد VO<sub>2</sub>max به مدت ۴۱ دقیقه) و یا شدت پائین (گروه LI) (۵۰ درصد VO<sub>2</sub>max به مدت ۶۰ دقیقه) روی تردمیل جوندگان تمرین کردند. ۶ سر از موش‌های چاق نیز به عنوان گروه کنترل (OC) تا پایان تمرینات در قفس نگهداری شدند. وزن موش‌ها به صورت هفتگی اندازه‌گیری و ثبت شد. UCP3 mRNA در عضله دوقلوی موش‌ها با استفاده از روش Real Time PCR و FFA و لپتین پلاسما با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد. از آزمون آنوا و تعقیبی توکی و همچنین ضریب همبستگی پیرسون برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: افزایش میانگین وزن موش‌ها در گروهی که غذای پرچرب مصرف می‌کردند نسبت به گروه NB از هفته پنجم دوره چاق شدن اختلاف معنی‌داری داشت ( $p < 0.05$ ). کاهش وزن گروه‌های تمرینی از هفته ۶ شروع به تمایز نسبت به گروه OC کرد و در هفته ۸، این تمایز و کاهش وزن معنی‌دار شد ( $p < 0.05$ ). در دوره تمرین که موش‌ها غذای معمولی مصرف می‌کردند میزان کاهش وزن در گروه HI نسبت به گروه LI، در هفته‌های ۱۱ و ۱۲ به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p < 0.05$ ). میانگین میزان بیان UCP3 mRNA در گروه HI و LI به طور معنی‌داری کمتر از گروه OC بود ( $0.4 \pm 0.196$  و  $0.5 \pm 0.125$ ) و واحد در مقابل  $2.58 \pm 0.157$  واحد،  $p < 0.05$ ). میانگین FFA در گروه HI به طور معنی‌داری کمتر از گروه LI بود ( $p < 0.05$ ). لپتین در گروه OC کاهش معنی‌داری نسبت به گروه OB داشت ( $p < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: زمانی که انرژی دریافتی و در پی آن وزن بدن افزایش می‌یابد، بیان ژن و پروتئین UCP3 نیز افزایش می‌یابد که این امر احتمالاً موجب افزایش گرمزایی و همچنین اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. اما در مقابل، با کاهش وزن ناشی از فعالیت ورزشی، مقادیر UCP3 نیز کاهش می‌یابد تا با این روند مقابله کند.

کلمات کلیدی: پروتئین جفت نشده ۳، تمرین استقامتی، چاقی، شدت فعالیت ورزشی، لپتین، اسید چرب آزاد

## Abstract

The Effect of Weight Reduction-induced by 2 Different Intensity Endurance Training on Uncoupling Protein 3 (UCP3) mRNA Expression and the Role of Plasma Leptin and FFA in Obese Mice

**Hadi Rohani**

**Aim:** UCP3 is one of genes that contributes in obesity and can be changed due to exercise training. The aim of this study was to evaluate the effect of weight reduction due to two different intensity endurance training on UCP3 mRNA Expression and the Role of Plasma Leptin and FFA in C57BL/6 mice.

**Methods:** The study was conducted over 24 weeks. Thirty C57BL/6 mice (3-4 weeks; 10-15 g) were recruited in this study. Twenty four mice consumed a high-fat diet (60% fat) and 6 mice nourished a standard diet (35% fat) for 12 weeks. 6 obese mice (group: OB) and 6 non-obese mice (group: NB) were killed for basal measurements. 12 obese mice were trained 5 sessions per week for 12 weeks on a rodent treadmill with high (group: HI) (~75% VO<sub>2</sub>max; 41 min per session) and/or low intensity (group: LI) (~50% VO<sub>2</sub>max; 60 min per session). 6 other obese mice were kept as control group (OC) in cages till end of training. Body weight measured weekly. UCP3 mRNA was measured in gastrocnemius muscle using Real Time-PCR method and plasma FFA and leptin concentrations were measured using specific kit by ELISA method. ANOVA & Tukey's post-hoc and Pearson's correlation are used to analyze the data.

**Results:** Mean weight in the group who consumed high-fat diet were significantly increased compare to NB group from 5<sup>th</sup> week in obese period ( $p < 0.05$ ). In training groups, weight reduction started from 6<sup>th</sup> week compared to the OC group and at 8<sup>th</sup> week it was significant ( $p < 0.05$ ). During the training period that the mice consumed standard diet, the rate of weight reduction was significantly higher in HI group than LI group in 11<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> weeks ( $p < 0.05$ ). Average UCP3 mRNA expression was significantly lower in the HI and LI groups than in the OC group ( $0.5 \pm 0.25$  and  $1.04 \pm 0.96$ , respectively, vs.  $2.58 \pm 0.57$  arbitrary unit;  $p < 0.05$ ). Plasma FFA concentrations were significantly lower in the HI group compared to the LI group ( $p < 0.05$ ). leptin was significantly decreased in OC group compared to OB group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** When energy intake and consequently body weight increases, UCP3 gene expression and protein will increase may be to extend the thermogenesis and fatty acid oxidation's process. In contrast, UCP3 would downregulate with exercise-induced weight loss in order to counteract this process.

**Key words:** Uncoupling Protein 3 (UCP3), Endurance Training, Obesity, Exercise Intensity, Leptin, Free Fatty Acid

# فصل اول

طرح پژوهش

## ۱-۱ مقدمه

چاقی یکی از مشکلات بزرگ سلامتی عصر حاضر است که حدود ۱/۲ میلیارد نفر به آن مبتلا هستند [۱۲] و عواقبی چون دیابت نوع II، بیماری‌های قلبی-عروقی، انواع مختلف سرطان، فشار خون، بیماری‌های ممانه و ... را به دنبال دارد. علاوه بر این چاقی مرکزی (یا چاقی شکمی)<sup>۱</sup> به عنوان یک عامل خطرزای مستقل در ایجاد بسیاری از بیماری‌ها به شمار می‌رود [۷۸]. در کشورهای خاورمیانه، بیماری‌های عفونی بیشترین عامل تهدید کننده سلامت افراد می‌باشد [۱۵]. با توجه دقیق‌تر به بیماری‌های شایع در این منطقه با مشکلاتی چون چاقی و سندرم متابولیکی<sup>۲</sup> نیز مواجه می‌شویم که به موازات بیماری‌های عفونی و حتی بیشتر از آن سلامت مردم این ناحیه را مورد تهدید قرار می‌دهند [۱۵]. اگر چه این مسائل در کشورهای پیشرفته بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است، اما باید اذعان داشت که اکثر کشورهای خاورمیانه به دلیل داشتن شیوه‌های زندگی مشابه با کشورهای پیشرفته، درگیر بیماری فراگیر چاقی و مسائل مربوط به آن هستند. این تغییر شیوه زندگی می‌تواند مردم این ناحیه را بیشتر از مردم کشورهای غربی در معرض خطرات چاقی و سندرم متابولیکی قرار دهد. کمبود اطلاعات برای تشخیص این مشکلات در این منطقه زنگ خطر را در مورد آنچه که در آمریکا و اروپا اتفاق افتاده، به صدا در آورده است [۱۵]. مطالعات صورت گرفته حاکی از افزایش شیوع چاقی در ایران بوده که علت آن افزایش مهاجرت به شهر و شهرنشینی عنوان شده است [۱۱، ۱۵۴]. شیوع چاقی و اضافه وزن میان افراد بالای ۲۰ سال در تهران به ترتیب ۲۳ و ۴۰ درصد و شیوع سندرم متابولیکی ۳۰/۱ درصد گزارش شده است [۱۴]. اختلالات مربوط به چربی در تهران بسیار بیشتر از آن چیزی است که در کشورهای نظیر ترکیه، انگلیس و

---

1. Central Obesity (Abdominal Obesity)  
2. Metabolic Syndrome

کانادا گزارش شده است [۱۳]. طبق آمار منتشر شده در سال ۱۹۹۸، بیماری‌های قلبی-عروقی عامل ۳۸ درصد از مرگ و میرها در ایران بوده است که حدود ۱۰ درصد رشد آن مربوط به سال‌های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸ می‌باشد [۱۸۶]. در مقایسه با شمال اروپا و آمریکا، شواهد اخیر حاکی از افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در ایران هستند که ممکن است علت این امر افزایش شیوع چاقی در این کشور باشد [۱۲، ۱۴].

تغییرات وزن در طول عمر بستگی به تعامل عوامل رفتاری، ارثی و محیطی دارد. تنظیم وزن بدن و هموستاز انرژی مربوط به سازوکارهای تنظیمی پیچیده است که تعادل بین انرژی دریافتی، انرژی مصرفی و ذخیره انرژی را حفظ می‌کند. عوامل ارثی، نقش مهمی را در این تنظیم ایفا می‌کنند [۲۱۹]. بر اساس اطلاعات علمی، ۳۰ تا ۷۰ درصد از چاقی ناشی از عوامل ارثی است [۱۲۴]. مطالعات متعددی ارتباط بین تغییرات توالی DNA<sup>۲</sup> در ژن‌های خاص و فنوتیپ‌های چاقی را نشان داده‌اند که ۴۲۶ یافته، ارتباط مثبتی را با ۱۲۷ ژن گزارش کرده‌اند [۱۵۹]. در همین راستا، ۲۲ ژن وجود دارند که ارتباط هر یک از آنها با فنوتیپ‌های چاقی توسط حداقل ۵ مطالعه مورد تأیید قرار گرفته است [۱۵۹] که پروتئین‌های جفت نشده<sup>۴۳</sup> (UCP3) یکی از این ژن‌هاست.

UCPها پس از کشف خانواده UCPهای جدید، در زمینه‌های گرمزایی، چاقی، دیابت و رادیکال‌های آزاد، مورد توجه قرار گرفته است و اخیراً در حوزه‌های بیماری‌های عصب‌شناختی، خونی و ایمنی‌شناختی و پیری نیز مورد توجه است. UCP جدید ارتباط نزدیکی با UCP1 دارند که بواسطه‌ی افزایش انتقال پروتون از غشای داخلی میتوکندری، گرمزایی سازشی را در بافت چربی قهوه‌ای پستانداران کاتالیز می‌کند [۳۹]. UCP1 در غلظت‌های بسیار بالایی، تا بیش از ۱۰ درصد پروتئین‌های غشا، برای انجام این کار وجود دارد. نشسته پروتون‌ها از طریق UCPها، اکسیداسیون سوبسترا را از فسفریلاسیون ADP به ATP جدا کرده و منجر به مصرف سریع اکسیژن و تولید گرما می‌شود.

کشف خانواده UCPها (UCP2 و UCP3) در میتوکندری از چندین بافت پستانداران، گمانه‌زنی‌های اولیه را توسعه داد که این UCPها هم گرمزا هستند و هم در تنظیم انرژی مصرفی و چاقی درگیر هستند. اکنون روشن شده است که UCP2، UCP3، UCPهای پرندگان و UCPهای گیاهان، پروتون‌ها را انتقال داده و انتقال خالص پروتون در میتوکندری را در حضور فعال‌کننده‌های خاصی افزایش می‌دهند [۳۹، ۳۴] انتقال پروتون در حضور این فعال‌کننده‌ها توسط نوکلئوتید پورین‌هایی مانند آدنوزین تری فسفات (ATP) و گوانوزین دی فسفات (GDP) مهار می‌شود. احتمالاً اسیدهای چرب برای فعال‌سازی آن نیاز است و ممکن است مهار ناشی از نوکلئوتیدها را برطرف کند. بنابراین، این UCPها، انتقال بیشتر پروتون را در حضور اسیدهای چرب کاتالیز

---

3. Deoxyribonucleic Acid

4. Uncoupling Protein 3



می‌کنند [۵۵]. همچنین، چالش‌های متابولیکی مانند روزه‌داری [۱۵۳] یا تزریق هورمون تری یدو تیرونین<sup>۵</sup> (T3) [۱۷۲] که باعث تحریک اکسیداسیون اسید چرب می‌شود، با افزایش میزان نسخه‌برداری UCP3 و بیان mRNA آن در انسان و جوندگان همراه بوده است. این برهم خوردن متابولیکی، غلظت اسیدهای چرب آزاد<sup>۶</sup> (FFA) در خون را تغییر داده [۲۱۴] و یک تنظیم مثبت روشنی را در بیان ژن UCP3 باعث می‌شود [۲۱۴، ۱۰۲]. عمده مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین کاهش وزن و UCP3 پرداخته‌اند، کاهش وزن ناشی از محدودیت غذایی را مورد مطالعه قرار داده‌اند که میزان و دوره زمانی محدودیت غذایی در این مطالعات متفاوت بوده است. در واقع، تصور بر این است که UCP3 در تنظیم متابولیسم چربی درگیر است لذا مطالعه تاثیر فعالیت ورزشی بر تنظیم UCP3 می‌تواند در ارتباط با کنترل وزن و کاهش چاقی مفید باشد.

## ۱-۲ بیان مسأله

بیان ژن پروتئین UCP3 هم با ناشتایی و هم با مصرف غذای پرچرب افزایش می‌یابد. این تناقض می‌تواند با این واقعیت تبیین شود که بیان ژن UCP3 با سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب غیراستریفیه (NEFA) تنظیم می‌شود [۵۴]. پیشنهاد شده است که UCP3 یک پروتئین ناقل FFA در میتوکندری است و آثار آن بر نشت پروتون بخاطر شارژ آنیون FA در درجه دوم قرار دارد. علیرغم نقش اصلی UCP3، ظرفیت جفت نشدگی در عضله اسکلتی همچنان مهم است چون تغییرات کوچک در نشت پروتون می‌تواند میزان سوخت و ساز پایه (BMR) و تنظیم طولانی مدت وزن را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین، شرایطی که در آن FFA تغییر می‌کند (از جمله پس از فعالیت ورزشی، پس از کاهش وزن، مصرف رژیم غذایی پرچرب) می‌تواند منجر به پاسخ بیان ژن mRNA و پروتئین UCP3 شود. به علاوه، افزایش پروتئین UCP3 و غلظت FFA پلازما باعث افزایش در اکسیداسیون چربی می‌شود که در ارتباط با کاهش وزن و چربی بدن مورد توجه است.

حمایت از نقش UCP3 در تنظیم وزن بدن، برگرفته از مطالعه‌ای بر روی زنان چاق است که مشاهده کردند پس از ۶ هفته محدودیت رژیم غذایی، کاهش وزن در آزمودنی‌هایی که بیشترین پاسخ را داشتند و ۴۳٪ بیشتر از سایرین وزن از دست داده بودند، به میزان ۵۱ درصد گرم‌زایی بیشتر و ۲۵ درصد نیز UCP3 mRNA بالاتری داشتند [۸۱]. بر اساس این مشاهدات، نقش UCP3 در تنظیم وزن بدن بیشتر مورد توجه قرار گرفت. در همین راستا، با افزایش مصنوعی بیان ژن UCP3 در موش‌ها نتایج نشان داد که این موش‌ها پرخوری می‌کردند اما در مقایسه با موش‌های معمولی لاغرتر بودند [۲۱]. در مطالعه دیگری [۴۹]، محققان تغییرات ۱۰ برابری را در میزان کاهش وزن ۳۵۳ زن پس از یک برنامه ورزشی و پروتکل محدودیت غذایی به میزان ۹۰۰ کیلوکالری مشاهده کردند. در این مطالعه مشخص شد که وزن، سن و T<sub>۳</sub> آزاد پلازما که از متغیرهای مهم تنظیم نیازهای

5. Triiodothyronine

6. Messenger Ribonucleic Acid

7. Free Fatty Acid

انرژی بدن هستند، فقط نیمی از تغییرات وزن را تبیین می‌کند. این موضوع آنان را برآن داشت تا به دنبال شاخص مولکولی جدیدی در کاهش وزن باشند. بر این اساس، به نظر می‌رسد لپتین به واسطه تاثیر بر غذای دریافتی و UCP3 نیز با تغییر در توانایی عضله برای از دست دادن انرژی بیشتر، می‌تواند در پیشگیری چاقی و کاهش وزن موثر باشند. عضله اسکلتی به جهت اینکه در انرژی مصرفی استراحتی کل بدن بسیار مهم است [۲۳۰] می‌تواند محل مهمی در مطالعات مربوط به چاقی باشد.

محدودیت کالریکی برای مدت ۵ روز نشان داد که منجر به افزایش ۲ تا ۳ برابری در سطوح UCP3 mRNA در افراد چاق و لاغر می‌شود [۱۳۲]. در جوندگان، نشان داده شده است که ۴۸ ساعت ناشتایی منجر به افزایش ۵/۶ برابری در UCP3 mRNA در عضله ساقی قدامی شده و ۲۴ ساعت ناشتایی نیز باعث افزایشی ۳/۵ برابری در UCP3 mRNA در عضله نعلی موش‌ها شده است [۲۶]. این یافته‌ها ظاهراً متناقض هستند یعنی افزایش بیان ژن UCP3 در شرایطی اتفاق افتاده است که انرژی مصرفی کاهش یافته است؛ اما وقتی سطوح پلاسمایی FFA مدنظر قرار می‌گیرد این نتایج قابل توجیه هستند. چون اسیدهای چرب از تنظیم کننده‌های بیان بسیاری از ژن‌هاست. در واقع، نشان داده شده است که افزایش ۱۰ برابری در UCP3 در موش‌ها به دنبال ۲۴ تا ۷۲ ساعت ناشتایی می‌تواند با تزریق اسیدهای چرب نیز اتفاق افتد [۲۱۴]. در همین ارتباط، هسلینک و همکاران<sup>۸</sup> (۲۰۰۳) با انجام مطالعات دیگر عنوان کرده‌اند که افزایش FFA جریان خون، چه در اثر روزه‌داری یا مصرف غذای پرچرب، منجر به القاء ژن UCP3 به همراه تغییرات در پروتئین UCP3 می‌شود [۸۵]. بیان ژن UCP3 در عضله اسکلتی با افزایش FFA به عنوان منبع سوختی در جریان روزه‌داری در ارتباط است. این موضوع با افزایش مصنوعی سطوح FFA گردش خون در جانوران سیر مشخص شد که باعث افزایش mRNA UCP3 شد [۲۱۴].

علیرغم وجود مطالعاتی که افزایش UCP3 را تحت شرایط ناشتایی و کاهش وزن گزارش کرده‌اند مطالعاتی نیز کاهش یا عدم تغییر UCP3 را پس از کاهش وزن ناشی از محدودیت غذایی مشاهده کردند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی باعث کاهش بیان UCP3 mRNA در عضله اسکلتی افراد دیابتی شده است. جالب توجه اینک تغییرات محتوای UCP3 ارتباط معکوسی با تغییرات شاخص توده بدن<sup>۹</sup> (BMI) و تغییرات وزن بدن داشت [۱۸۳]. بر این اساس، پیشنهاد شده است که توانایی حفظ محتوای بالای UCP3 در هنگام برنامه‌های کاهش وزن می‌تواند از طریق حفظ اکسیداسیون بالای اسیدهای چرب، روند کاهش وزن را تسهیل کند [۱۸۳].

به واسطه نقش احتمالی UCP3 در متابولیسم انرژی، تعدادی از محققان به مطالعه پاسخ سازشی آن به فعالیت ورزشی در عضله اسکلتی پرداخته‌اند [۱۵۲، ۱۷۸، ۲۰۸، ۲۲۶]. تمرینات ورزشی که اغلب به عنوان یک مداخله‌گر برای تغییر انرژی مصرفی

8. Hesselink et al

9. Body Mass Index

و اکسیداسیون سوپسترا استفاده می‌شود. نشان داده شده است که یک وهله فعالیت ورزشی منجر به تنظیم مثبت در نسخه‌برداری و بیان mRNA در عضله اسکلتی انسان می‌شود [۱۵۲، ۱۵۳، ۱۸۳]. بخش قابل ملاحظه تنظیم مثبت در فعال‌سازی ژن UCP3 در طول ساعات اولیه دوره ریکاوری مشاهده شده است که اظهار شده است به دلیل افزایش متابولیسم FFA است [۱۸۳]. اگرچه UCP3 mRNA در اثر یک وهله فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد، اما اگر آزمودنی‌ها اجازه مصرف گلوکز در جریان فعالیت داشته باشند، از افزایش FFA پلاسما و یا اکسیداسیون آن جلوگیری می‌شود و تنظیم مثبت UCP3 mRNA بطور کامل از بین می‌رود [۱۵۲]. این موضوع نشان می‌دهد که افزایش در UCP3 mRNA در اثر افزایش FFA پلاسما پس از فعالیت استقامتی است [۱۸۳].

مشاهده شده است که روزه‌داری و مصرف غذای پرچرب در جوندگان باعث تنظیم مثبت بیان UCP3 mRNA می‌شود [۱۶۳]. این دو وضعیت، آثار متضادی بر انرژی مصرفی دارند اما هر دو باعث افزایش غلظت FFA پلاسما و افزایش میزان اکسیداسیون چربی می‌شوند. در موش‌های ob/ob و db/db نیز افزایش غلظت FFA پلاسما و تنظیم مثبت بیان UCP3 mRNA مشاهده شده است [۶۹]. بطور مشابه، در عضله اسکلتی انسان نیز، تنظیم مثبت بیان UCP3 mRNA در بیماران دیابتی نوع ۲ و چاق [۱۶، ۲۶] و در اثر روزه‌داری [۱۳۲] گزارش شده است که ویژگی همه این شرایط، بالا بودن FFA پلاسما بوده است. در واقع، اسیدهای چرب به طور مستقیم یا غیرمستقیم باعث افزایش بیان ژن UCP3 می‌شوند چون مشاهده شده است که تزریق چربی [۲۱۴] و مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط اتوموکسیر<sup>۱۰</sup> (که منجر به تجمع سیتوزولی اسیدهای چرب می‌شود) [۱۷۹] باعث افزایش بیان ژن UCP3 در جوندگان می‌شود.

فعالیت ورزشی کوتاه مدت یا طولانی مدت، نقش مهمی را به واسطه‌ی افزایش سوخت و ساز انرژی یا اکسیداسیون اسیدهای چرب، در پیشگیری از چاقی ایفا می‌کند. بنابراین مطالعه تاثیر فعالیت ورزشی بر تنظیم UCP3 می‌تواند در ارتباط با کنترل وزن و کاهش چاقی مفید باشد. از طرفی، چون تمرینات ورزشی می‌توانند منجر به کاهش توده چربی بدن شده و نقش مهمی را در انرژی مصرفی ایفا می‌کنند و شرایط هورمونی و متابولیتی بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهند لذا اعتقاد بر این است که فعالیت و تمرینات ورزشی می‌توانند پاسخ لپتین را تعدیل کنند [۳۱]. کاهش وزن ناشی از فعالیت ورزشی نیز منجر به کاهش سطوح لپتین پلاسمایی می‌شود. هر چند این کاهش مستقل از کاهش وزن چربی بدن نیز مشاهده شده است [۱۴۷]. اخیراً نشان داده شده است که تمرینات شنا باعث تنظیم متابولیسم چربی و چاقی ناشی از نقص گیرنده لپتین می‌شود که این آثار با فعال شدن پروتئین‌های جفت نشده در موش‌های چاق میانجیگری شده است [۱۴۵]. همچنین، تاجیما و همکاران<sup>۱۱</sup> (۲۰۰۵) مشاهده کردند که تزریق لپتین باعث تنظیم مثبت ژن UCP3 در عضله اسکلتی موش‌ها می‌شود [۱۹۹]. علاوه بر این، نشان داده شده است

10. Etomoxir

11. Tajima et al

که تزریق لپتین موش‌ها باعث کاهش دریافت غذا شده اما کاهش در بیان ژن UCP3 عضله آنها مشاهده نشده است. در مقابل در گروه دیگر که از نظر میزان غذای دریافتی با گروه تزریق لپتین هم‌تا شده بودند، کاهش بیان ژن UCP3 عضله مشاهده شده بود [۴۸]. محققان عنوان کرده‌اند مکانیسمی که به واسطه آن لپتین باعث افزایش انرژی مصرفی می‌شود از طریق افزایش بیان ژن پروتئین‌های جفت نشده (از جمله UCP3) است [۱۷۵]. لپتین علاوه بر کاهش دریافت غذا، می‌تواند بطور چشمگیری، انرژی مصرفی را بالا ببرد، در عوض محدودیت غذایی به تنهایی، میزان سوخت و سازی را پائین می‌آورد [۷۹]. بخشی از افزایش انرژی مصرفی بخاطر تحریک سازوکارهای گرمایی مانند UCPها در میتوکندری بافت چربی قهوه‌ای است [۶۸]. لپتین به واسطه تاثیر بر غذای دریافتی و UCP3 نیز با تغییر در توانایی عضله برای از دست دادن انرژی بیشتر، می‌تواند در پیشگیری چاقی و کاهش وزن موثر باشند. لذا ارتباط بین لپتین و UCP3 از منظر موضوع چاقی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

بنابراین نقش لپتین در تنظیم پروتئین UCP3 از یک سو و تغییرات لپتین در اثر تمرینات ورزشی از سوی دیگر می‌تواند لپتین را به عنوان یک میانجی در برنامه‌های کاهش وزن ناشی از تمرینات ورزشی مطرح سازد. نکته قابل مطرح در اینجا این است که با افزایش شدت تمرینات، میزان سرکوب یا افت غلظت پلاسمایی لپتین بیشتر است و میزان افت لپتین در شدت‌های پائین‌تر کمتر است. لذا مطالعه اثر شدت تمرینات بر پروتئین UCP3 با توجه به پاسخ لپتین می‌تواند، برنامه تمرینی مناسبی را در برنامه‌های کاهش وزن پیشنهاد کند.

اگرچه، محتوای پروتئین UCP3 پس از تمرینات استقامتی کاهش می‌یابد، با این حال، استفاده از تمریناتی برای کاهش وزن که کاهش کمتری را در UCP3 ایجاد کند، می‌تواند امتیازی برای برنامه‌های کاهش وزن باشد. مسئله‌ای که در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار خواهد گرفت از این واقعیت نشأت گرفته است که فعالیت ورزشی با شدت پائین که منجر به افزایش غلظت FFA پلاسما پس از فعالیت خواهد شد، افزایش بیان ژن و تولید پروتئین UCP3 را به دنبال خواهد داشت. لذا تصور می‌رود یک دوره تمرینی با شدت پائین در مقایسه با فعالیت با شدت بالا منجر به کاهش کمتری در بیان UCP3 mRNA و محتوای پروتئین آن در عضله می‌شود. در واقع، تنظیم منفی لپتین در اثر FFA و ارتباط معکوس لپتین با شدت فعالیت از یک سو، و تاثیر لپتین بر تنظیم بیان ژن UCP3 از سوی دیگر، این فرضیه را مطرح می‌سازد که احتمالاً لپتین علاوه بر تاثیر بر انرژی دریافتی، به عنوان یک میانجی از طریق جلوگیری از کاهش محتوای UCP3 عضله، باعث کاهش وزن بهتر در شدت‌های پائین فعالیت و تمرین می‌شود.

با توجه به اینکه، لپتین پس از تمرینات ورزشی با دوره‌های طولانی تغییر می‌کند [۱۱۲] و ارتباط لپتین با UCP3 نیز تا حدودی مشخص شده است، لذا احتمال می‌رود که کاهش وزن ناشی از ۱۲ هفته تمرینات ورزشی می‌تواند با میانجیگری لپتین منجر به پاسخ روشن‌تری در UCP3 موش‌های چاق شود. این مسئله با توجه به اینکه اثر کاهش وزن ناشی از تمرینات ورزشی