

تأثیر مکمل‌دهی رزوراترول و فعالیت هوازی بر میزان پروتئین SIRT1 و PGC-1 α عضله اسکلتی و UCP-1 بافت چربی زیرپوستی موش‌های صحرایی نر

هادی زاهدی^۱، مقصود پیری^۲، مهدی هدایتی^۳، عسل رجاییان^۴، مسعود نصیری^۵

۱. دکتری بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، دانشگاه آزاد تهران مرکز*

۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد تهران مرکز

۳. دانشیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۴. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، نام دانشگاه شهید بهشتی تهران

۵. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه رازی کرمانشاه

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۰۳

چکیده

هدف پژوهش حاضر تعیین تأثیر هم‌زمان و مکمل‌دهی رزوراترول و فعالیت هوازی بر میزان پروتئین SIRT-1، PGC-1 α عضله نعلی و بافت چربی شکمی-کشاله‌ای و UCP-1 بافت چربی شکمی-کشاله‌ای در موش‌های صحرایی نر بود. در این پژوهش، ۳۲ سر موش صحرایی (میانگین وزن 10 ± 260 گرم، سن هشت هفته)، به‌صورت تصادفی به چهار گروه شاهد، تمرین، مکمل-تمرین و مکمل تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به‌مدت ۱۲ هفته (هفته‌ای پنج جلسه، هر جلسه به‌مدت ۴۵ دقیقه) روی نوارگردان فعالیت کردند. گروه مکمل-تمرین روزانه ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدنشان مکمل رزوراترول دریافت کردند. برای اندازه‌گیری پروتئین بافتی UCP-1، SIRT1 و PGC-1 α از روش الایزا (ساندویچ دو تایی) استفاده شد. آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای تحلیل داده‌ها استفاده شد و سطح معناداری ($P \leq 0.05$) در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که میزان پروتئین‌های SIRT1 و PGC-1 α در بافت عضله و چربی سفید زیرپوستی در گروه تمرین-مکمل و گروه مکمل، به‌ترتیب با $P \leq 0.001$ و $P \leq 0.05$ افزایش معناداری داشته است. پروتئین UCP-1 نیز در بافت چربی سفید، پس از تمرینات افزایش معناداری را نشان داد ($P \leq 0.001$). با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، احتمالاً مکمل‌دهی رزوراترول به‌همراه فعالیت‌بدنی هوازی تأثیر قوی‌تری بر افزایش میزان SIRT-1 و PGC-1 α عضله نعلی و بافت چربی شکمی-کشاله‌ای و UCP-1 بافت چربی شکمی-کشاله‌ای نسبت به استفاده جداگانه از فعالیت‌بدنی یا مکمل رزوراترول دارد و احتمالاً موجب تغییر فنوتیپ چربی سفید زیرپوستی به چربی بژ (بینابینی) می‌شود.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، رزوراترول، UCP-1، SIRT1، PGC-1 α

مقدمه

چاقی و اضافه وزن بیماری فراگیری در سطح جهانی شناخته می‌شود که میزان، شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از آن به‌طور چشمگیری روبه‌افزایش است. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی^۱، میزان جمعیت چاق یا دارای اضافه وزن جهان در سال ۲۰۱۶ به تعداد ۱/۶ میلیارد نفر افزایش یافته است (۱). زمانی که سلول‌های چربی سفید بزرگ می‌شوند (مانند چاقی)، باعث افزایش التهاب (افزایش پروتئین‌های اینترلوکین شش^۲ و سی.آر.پی.^۳، آسیب به شبکه میتوکندریایی و اختلال در متابولیسم بافت چربی می‌گردند (۲). افزایش توده بافت چربی سفید به‌ویژه در ناحیه شکمی با سندروم متابولیکی و مرگ‌ومیر ارتباط مستقیم دارد (۳). یکی از راه‌های شایع برای درمان چاقی استفاده از روش غذا-داروها^۴ است. برخی از پژوهشگران استفاده از این روش را برای درمان چاقی کافی نمی‌دانند و همراه با آن، انجام فعالیت بدنی را نیز پیشنهاد می‌کنند (۱). اخیراً ترکیبی طبیعی و قدرتمندی به نام رزوراترول^۵ (۵،۴،۳) تیروکسی-ترانس-استیلبنین^۶ شناسایی شده و در موارد متعددی نیز آزمایش شده است. پلی فنول خوراکی، رزوراترول ترکیبی شناخته شده است و یک عامل ضدچاقی، ضدالتهابی و ضداکسایشی قدرتمند محسوب می‌شود که در پوسته و دانه انگور سیاه، بادامزمینی و پودر کاکائو وجود دارد (۴،۶). رزوراترول شرایط متابولیکی از طریق تنظیم مسیرهای کنترل‌کننده هموستاز انرژی را بهبود می‌بخشد. این ترکیب اثرهای مهمی بر بیوژنز و بیوسنتز میتوکندریایی و فرایند محدودیت کالری^۷ دارد (۵). مکمل‌دهی رزوراترول در موش‌ها باعث کاهش عوامل خطرزای قلبی-عروقی از جمله کاهش چربی‌های خون شده است (۷). سین^۸ و همکاران (۸) در مقاله‌ای فراتحلیلی، شواهد مستدلی را از اثرهای رزوراترول بر سیرتوین یک (SIRT1)، بهبود حساسیت انسولینی و تغییرات مثبت در روند تولید انرژی میتوکندریایی به‌دست آوردند. از مکانیزم‌های احتمالی اثرهای رزوراترول می‌توان به نقش مستقیم آن بر فعالیت ای.ام.پی.کیناز (AMPK) (۹) و جلوگیری از فعال شدن آدنوزین مونو فسفات حلقوی فسفو دی‌استراز (cAMP PDE) (۱۰) اشاره کرد. فعال شدن AMPK به‌طور مستقیم بر تحریک فعالیت SIRT1 اثر می‌گذارد (۱۱،۱۲).

-
1. World Health Organization
 2. IL-6
 3. C Reactive Protein
 4. Nutraceutical Approach
 5. Resveratrol
 6. 3,5,4'-Trihydroxy-Trans-Stilbene
 7. Caloric Restriction
 8. Cin

SIRT1 در هسته قرار دارد و از اولین ژن‌های شناخته‌شده درگیر در پاسخ سلولی به استرس (۸) و فراخوانی اسیدهای چرب سلول‌های چربی در بدن انسان (۱۳،۱۴) است. این عامل از فاکتورهای هسته‌ای مهم در فعال شدن (دی‌اسیتیل‌شدن) PGC-1 α ^۱ محسوب می‌شود. در واقع، افزایش فعالیت میتوکندری در حضور رزوراترول نشان‌دهنده فعال شدن SIRT1 پروتئین دی‌استیلاز است. این آنزیم باعث القای PGC-1 α در هسته می‌شود (۱۴). محرک‌های افزایشنده SIRT1 منجر به فعال شدن PGC-1 α ، افزایش آنزیم‌های میتوکندریایی مرتبط با فرایند اکسیداسیون چربی‌ها و تغییر متابولیسم انرژی در سلول‌های چربی سفید می‌شوند (۱۵). PGC-1 α یکی از مهم‌ترین مولکول‌های متابولیکی است، و در دو بافت عضله اسکلتی و بافت چربی بیان می‌شود و نقشی حیاتی در هموستاز گلوکز، چربی و انرژی دارد (۱۶). PGC-1 α فعالیت میتوکندریایی را تنظیم می‌کند و میزان اکسیداسیون چربی را در میتوکندری افزایش می‌دهد. همچنین، در بیوژنز میتوکندریایی نقش اساسی ایفا می‌کند (۱۶،۱۷). PGC-1 α بیان پروتئین‌های جفت‌نشده نوع یک^۲ (UCP-1) میتوکندریایی را تنظیم (فعال) می‌کند؛ بنابراین، نقش مهمی در گرم‌زایی عضله اسکلتی و بافت چربی دارد (۱۷،۱۸). PGC-1 α دایر استرس‌های مختلفی از جمله فعالیت بدنی بیان می‌شود و موجب تحریک بسیاری از فرایندهای مانند بیوژنز میتوکندریایی، آنژیوژنز، تغییر نوع تار و جلوگیری از آتروفی عضلانی می‌گردد (۱۹). UCP-1 در غشای داخلی میتوکندری سلول‌های چربی قهوه‌ای، شبه‌قهوه‌ای^۳ و زیرپوستی دیده شده است (۲۰،۲۱). این پروتئین کانالی تشکیل می‌دهد که موجب نشت پرتون از غشای داخلی میتوکندری در چرخه انتقال اکسیژن می‌شود؛ در نتیجه، منجر به دفع انرژی به صورت گرما می‌شود (۲۲)؛ از این رو، پژوهشگران افزایش فعالیت آن را برای کاهش عوارض چاقی مفید ارزیابی می‌کنند (۲۰). تغییر فنوتایپ بافت چربی سفید «قهوه‌ای شدن»^۴ در اثر قرارگیری مزمن در هوای سرد و تحریک طولانی‌مدت گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک رخ می‌دهد. یکی از مهم‌ترین تغییرات در این زمینه افزایش میزان UCP-1 در سلول‌های چربی سفید است (۲۳). پژوهش‌ها بیان UCP-1 در بافت چربی سفید را به عنوان هدف درمانی مهمی در مقابله با افزایش وزن و چاقی مورد توجه قرار داده‌اند (۲۴). احتمالاً فعالیت بدنی و مکمل رزوراترول از موارد اثرگذار در افزایش بیان UCP-1 هستند (۸،۲۵). PPAR γ ^۵ یکی از گیرنده‌های هسته‌ای مهم است که به میزان زیاد به وسیله SIRT1 در بافت چربی بیان می‌شود

-
1. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
 2. Uncoupling Protein 1
 3. Brown-like Adipocyte
 4. Browning
 5. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

(۱۹،۲۶) و تنظیم‌کننده اصلی آدیپوژنز است (۲۲). چین هیوش^۱ و همکاران (۲۵) در رابطه با تأثیرهای مکمل‌دهی ترانس روزوراترول و فعالیت بدنی بر بافت قلبی و فسفوریلاسیون فورهاید باکس سه^۲ (FOXO3) نشان دادند که مکمل‌دهی یک ماهه روزوراترول و فعالیت‌بدنی روی موش‌های صحرائی ۱۸ ماهه منجر به کاهش فعالیت تی.ان.اف.آلفا (TNF- α) و افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ^۳ PI3K/Akt شده است. همچنین، تأثیر هم‌زمان مکمل زورراترول و فعالیت‌بدنی میزان FOXO3 را کاهش داده بود. استنفورد^۴ و همکاران (۲۷) در مطالعه‌ای فراتحلیلی نشان دادند که در مدل‌های جوندگان، تمرین‌های ورزشی میزان فعالیت میتوکندری را در بافت چربی زیرپوستی و احشایی افزایش می‌دهند. همچنین، بیان ژن UCP-1 در اثر سازگاری با تمرین‌های ورزشی، سلول‌های چربی شبه‌قهوه‌ای را در بافت چربی زیرپوستی افزایش می‌دهد. علاوه‌براین، فعالیت بدنی تغییرات مهمی را در بیان صدها ژن مرتبط با شاخص ادیوکایینی در سلول‌های چربی احشایی و زیرپوستی ایجاد می‌کند. باستر^۵ و همکاران (۲۹) اثرهای ۱۲ هفته‌ای فعالیت بدنی را بر افزایش PGC-1 α ، UCP-1، آیریزین و بهبود روند تغییرات در بافت چربی مثبت ارزیابی کردند به این نتیجه رسیدند که تغییرات در PGC-1 α و UCP-1 احتمالاً باعث بهبود عوارض چاقی و هموستاز گلوکز خواهد شد. بر مبنای نظریه اشپیگلمن و همکاران که تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید به قهوه‌ای را مطرح کرده‌اند (۲۸)، با توجه به تأثیر مستقیم فعالیت بدنی و مکمل روزوراترول بر کاهش وزن و افزایش گرم‌زایی بافت چربی این فرضیه مطرح می‌شود که ارتباط دوسویه فعالیت بدنی هوازی و مکمل‌دهی روزوراترول منجر به تأثیرهای دوچندان در افزایش میزان پروتئین UCP-1، SIRT1 و PGC-1 α بافت‌های اصلی درگیر در هموستاز انرژی؛ یعنی بافت چربی سفید و عضلانی می‌شود؛ از این رو، در این پژوهش، تأثیر هم‌زمان مکمل‌دهی روزوراترول و ۱۲ هفته فعالیت هوازی بر میزان پروتئین‌های SIRT1، UCP-1 و PGC-1 α در بافت چربی زیرپوستی و عضلانی موش‌های صحرائی نر بررسی می‌شود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که ۲۸ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار^۶ از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند (میانگین وزن 10 ± 260 گرم، سن دو هفته). تعداد نمونه‌ها براساس مطالعات قبلی

-
1. Chih-Hsueh
 2. Forkhead BOX Class O (FOXO3)
 3. Phosphatidylinositol 3-Kinases/ Protein Kinase B
 4. Stanford
 5. Boström
 6. Vistar Rat

درنظر گرفته شده بودند (۲۰،۴۶). موش‌ها براساس دستورالعمل انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی برای اهداف علمی و آزمایشگاهی (پژوهشکدهٔ غدد و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی) نگهداری شدند. موش‌ها درطول مطالعه در شرایط دمایی 2 ± 22 درجهٔ سانتی‌گراد، چرخهٔ تاریکی و روشنایی ۱۲:۱۲ و بدون درنظرگرفتن محدودیت غذایی در قفس‌های پلی‌اتیلن نگهداری می‌شدند. درسراسر پژوهش، یک نفر همهٔ موش‌ها را جابه‌جا می‌کرد. پس از همسان‌سازی وزن، آزمودنی‌ها به‌صورت تصادفی در چهار گروه مساوی هفت‌تایی شامل گروه‌های کنترل (C)، تمرین (T)، مکمل (S) و مکمل-تمرین (T-S) قرار گرفتند. در پایان هفتهٔ چهاردهم، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، حیوانات با تزریق کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلوزین (پنج تا ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از تأیید بیهوشی از طریق عقب‌نکشیدن پا توسط لمس، نمونه‌برداری از بافت چربی زیرپوستی شکمی-کشاله‌ای (۴) و بافت عضلهٔ نعلی (۱۷) (به‌دلیل خصوصیات متابولیکی و اکسایشی منحصربه‌فرد) انجام شد. نمونه‌ها، بلافاصله داخل لوله آزمایش قرار گرفتند و در نیتروژن مایع قرار داده شدند سپس برای انجماد در دمای -80 درجه به به‌بخش مربوطه منتقل شدند.

نحوهٔ استخراج بافت: ابتدا نمونه‌های بافت عضله و چربی سفید زیرپوستی (۱۰۰ میلی‌گرم بافت منجمد) با روش هاونکوبی پودر شدند. سپس، با یک میلی‌لیتر فسفات بافر سالین (PBS) حاوی آنتی‌پروتئاز (تهیه‌شده از کمپانی گلدبايو^۱ آمریکا) با دستگاه هموژنایزر رچ^۲ (مدل MM400) ساخت کشور آلمان، بسته به نوع بافت، با فرکانس و طول مدت مناسب هموژن شدند. برای بافت چربی سفید زیرپوستی، تعداد ۱۵ حرکت در ثانیه و زمان یک دقیقه و برای بافت عضله، تعداد ۳۰ حرکت در ثانیه و زمان پنج دقیقه درنظر گرفته شد. سپس، بافت‌های هموژن‌شده به‌مدت ۱۰ دقیقه در ۴۰۰۰ دور در دقیقه و دمای چهار درجه سانتیفرود شدند. سوپرناتانت محصول جدا و در دمای -80 نگهداری شد. همچنین، برای تعیین غلظت پروتئین از روش بردفورد استفاده شد و با بهره‌گیری از منحنی استاندارد، غلظت تام پروتئین بافت محاسبه گردید. غلظت پروتئین SIRT1، UCP-1 و PGC-1 α در نمونه‌های بافتی، به روش الیزای ساندویچی دوتایی^۳ و با استفاده از کیت‌های شرکت زل بايو^۴ آلمان^۵ و طبق دستورالعمل کارخانهٔ سازندهٔ کیت انجام شد (جدول شمارهٔ یک). حساسیت کیت‌ها در اندازه‌گیری $0.1/6$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. ضریب تغییرات بین‌آزمون و درون‌آزمون، به‌ترتیب $CV < 10\%$ و

1. Gold Bio
2. Retsch
3. Elisa Double Sandwich
4. Zell Bio
5. UCP-1; Cat No: ZB-11252-R9648) (PGC-1 α ; Cat No: ZB-11342-R9648) (SIRT1; Cat No: ZB-11214-R9648

۱۲٪ CV در هر سه کیت بود. برای یکسان سازی میزان پروتئین بارگذاری شده، هر چاهک غلظت های پروتئینی به دست آمده از هر نمونه بر غلظت پروتئین تام که از روش بردفورد به دست آمده بود، تقسیم شد و به صورت نانوگرم بر میلی لیتر گزارش گردید.

جدول ۱- روش آنالیز الایزای دوبل ساندویچی برای سنجش مقدار کمی پروتئین های SIRT1، UCP-1 و PGC-1 α در بافت عضله و چربی زیر پوستی

ردیف	اجرا
۱	آماده سازی نمونه ها (هموژناسیون (لیز بافتی)) و استانداردها
۲	اضافه کردن (نمونه ۴۰ μ l (نمونه) + ۱۰ μ l آنتی بادی پزوتئین (UCP-1) + محلول استاندارد ۵۰ μ l و ۵۰ μ l محلول استرپتاویدین-HRP
۳	قراردادن در دمای ۳۷°C به مدت ۶۰ دقیقه برای انجام واکنش
۴	شستن پلیت ها با ۳۰۰ μ l بافر شست و شو (پنج تکرار)
۵	۵۰ μ l کروموزن محلول A و ۵۰ μ l محلول B اضافه شد. سپس انکوباسیون به مدت ۱۰ دقیقه در معرض دمای ۳۷°C برای توسعه رنگ قرار گرفت.
۶	اضافه کردن ۵۰ μ l محلول توقف واکنش (stop solution)
۷	خواندن ارزش های عددی OD به مدت ۱۰ دقیقه در ۴۵۰ nm
۸	نتیجه عددی نهایی (ng/g tissue)

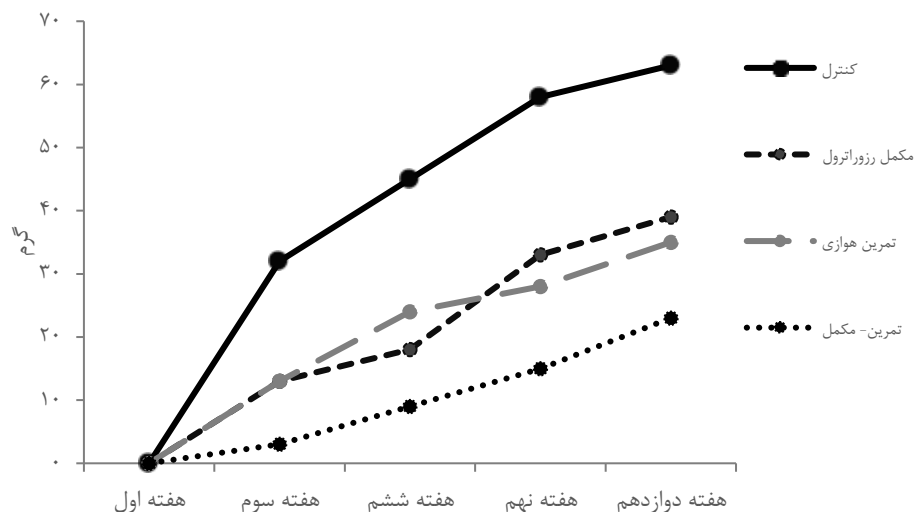
پروتکل تمرینی شامل دو هفته سازگاری با محیط و نوارگردان با هدف آشنایی حیوانات با شرایط تمرین، ۱۲ هفته تمرین (پنج روز در هفته) با شیب صفر درجه روی دستگاه نوارگردان بود. پروتکل تمرین هوازی: گروه تمرین و گروه مکمل - تمرین، به مدت ۱۲ هفته (پنج روز در هفته) با رعایت اصل اضافه بار در تمرین استقامتی به مدت ۴۵ دقیقه قرار گرفتند. حجم پروتکل تمرین ورزشی نشان دهنده ۶۰-۷۵ درصد حداکثر مصرف اکسیژن جواندگان برای یک برنامه ورزشی با شدت متوسط بود (۲۰). سرعت نوارگردان طی این ۱۲ هفته از ۱۰ متر در دقیقه تا ۳۰ متر در دقیقه افزایش داشت (۲۰) (جدول شماره دو).

جدول ۲- پروتکل تمرین هوازی با شیب صفر درجه

مدت (دقیقه)	سرعت (متر در دقیقه)	هفته‌ها
آشنایی	۵	هفته اول
آشنایی	۱۰	هفته دوم
۲۰	۱۰	هفته سوم
۲۰	۱۰	هفته چهارم
۲۵	۱۵	هفته پنجم
۲۵	۱۵	هفته ششم
۳۰	۲۰	هفته هفتم
۳۰	۲۰	هفته هشتم
۳۵	۲۰	هفته نهم
۳۵	۲۵	هفته دهم
۴۰	۲۵	هفته یازدهم
۴۰	۳۰	هفته دوازدهم
۴۵	۳۰	هفته سیزدهم
۴۵	۳۰	هفته چهاردهم

برای آزمون فرضیه پژوهش جهت بررسی پیش‌فرض‌های طبیعی بودن، از آزمون شاپیرو- ویلک^۱ استفاده شد و آزمون آنوای یک‌طرفه برای بررسی تفاوت گروه‌ها به کار برده شد. سطح معناداری $\alpha=0.05$ در نظر گرفته شد. همچنین، برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس^۲ نسخه ۲۲ استفاده شد. برای تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی شفی^۳ استفاده شد. نتایج: آزمون شاپیرو- ویلک نشان می‌دهد که توزیع داده‌ها طبیعی بود. همچنین آزمون تی همبسته تفاوت معناداری را در وزن موش‌های تمام گروه‌ها گزارش کرد ($P=0.001$) (شکل شماره یک)؛ اما درصد میانگین افزایش وزن گروه‌های تمرینی و مکمل نسبت به گروه کنترل کمتر بود (جدول شماره سه).

1. Shipper-Wileck Normal Range
 2. SPSS 22
 3. Scheffe Post Hoc



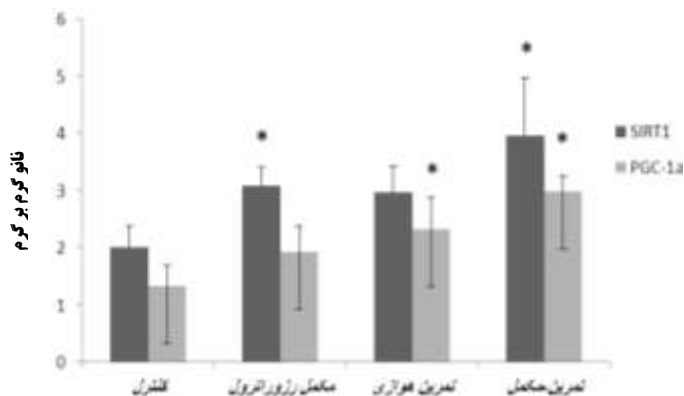
شکل ۱- میانگین تغییرات وزن موش‌های صحرایی نر در مدت برنامه تمرینی (گرم). گروه کنترل ۶۳/۱ - گروه رزوراترول ۳۹/۷ - گروه تمرین ۳۴/۶ - گروه (تمرین- رزوراترول)(توأم) ۲۲/۸

جدول ۳- میانگین تغییرات وزن موش‌های صحرایی نر (قبل و بعد از برنامه تمرینی)

گروه / متغیر	وزن قبل (گرم)	وزن بعد (گرم)	مقدار تی	درصد معناداری	درصد افزایش وزن
کنترل	۲۶۷/±۴۱۱	۳۲۲/۳ ± ۱۴/۷	۹/۲۸۶	* ۰/۰۰۱	۲۰٪
مکمل رزوراترول	۲۵۱/۱ ± ۱۱/۲	۲۹۰/۴ ± ۹/۵	۱۴/۰۵۸	* ۰/۰۰۱	۱۵٪
تمرین	۲۶۳/۱ ± ۱۴/۴	۲۹۳/۳ ± ۱۲/۷	۱۱/۹۰۱	* ۰/۰۰۱	۱۱٪
تمرین-مکمل	۲۷۱/۸ ± ۱۳/۷	۲۹۷/۱ ± ۱۱/۹	۳۱/۳۰۳	* ۰/۰۰۱	۹٪

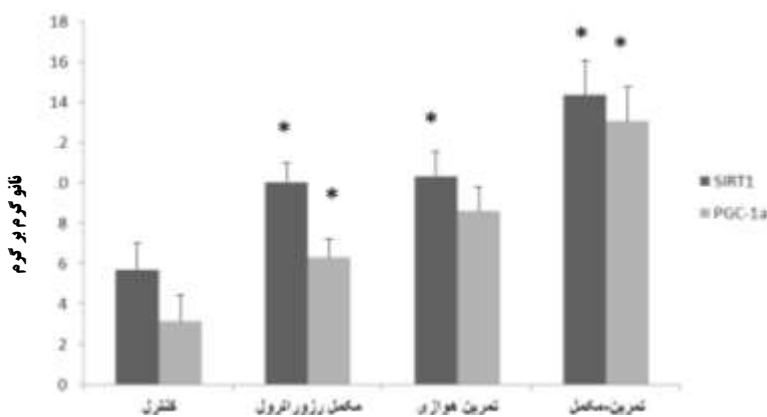
*تفاوت معنادار ($P \leq 0.001$) بین قبل و بعد از ۱۲ هفته تمرین، درون گروهی

شکل شماره دو نشان می‌دهد که میزان پروتئین‌های SIRT1 و PGC-1 α در بافت عضله نعلی به ترتیب ($F=11.94, P \leq 0.001$)، ($F=19.38, P \leq 0.001$) تفاوت معناداری داشتند. آزمون تعقیبی نشان داد که در گروه تمرین-مکمل در مقایسه با سه گروه دیگر اختلاف معناداری در میزان پروتئین‌های SIRT1 و PGC-1 α وجود داشت که به ترتیب ($F=13.624, P \leq 0.001$) و ($F=70.016, P \leq 0.001$) بود.

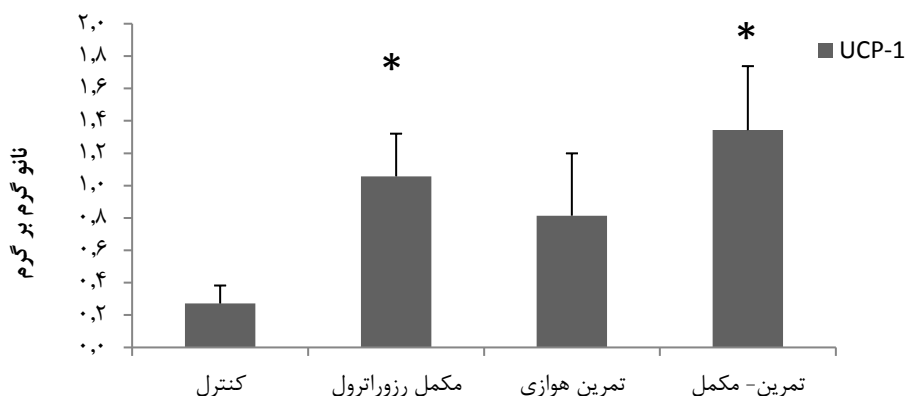


شکل ۲- میزان تغییرات پروتئین SIRT1 و PGC-1α بافت عضله: در گروه مکمل-تمرین * نشانگر معناداری در سطح (P≤0.05) به ترتیب ۲/۹۸ ± ۰/۲۶ و ۳/۹۵ ± ۱/۰۲

شکل شماره سه نشان می‌دهد که میزان پروتئین‌های SIRT1 و PGC-1α در بافت چربی سفید زیرپوستی در گروه T-S به ترتیب با (F=13.624, P≤0.001)، (F=70.016, P≤0.001) تفاوت معناداری داشتند. در بافت چربی سفید زیرپوستی میزان پروتئین UCP-1 در گروه T-S در مقایسه با سه گروه دیگر تفاوت معناداری داشت (F=14.98, P≤0.001). همچنین، گروه‌های S و T در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب با (P≤0.001) و (P≤0.029) تفاوت معناداری داشتند (شکل شماره چهار).



شکل ۳- میزان تغییرات پروتئین SIRT1 و PGC-1α بافت چربی زیرپوستی در گروه مکمل-تمرین به ترتیب ۱۳/۰۵ ± ۱/۷ و ۱۴/۳۵ ± ۱/۹۹ * نشانگر معناداری در سطح (P≤0.05)



شکل ۴- میزان تغییرات پروتئین UCP-1 (ng/g tissue) بافت چربی زیرپوستی در گروه مکمل-تمرین

۰/۸۱±۰/۳۸ تمرین و ۱/۰۵±۰/۲۶ مکمل گروه مکمل ۱/۳۴±۰/۳۹

* نشانگر معناداری در سطح (P≤0.05)

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش نشان داد که در ارتباط با سازگاری با تمرین هوازی و مکمل دهی رزوراترول، افزایش معناداری پس از ۱۲ هفته در میزان پروتئین‌های SIRT-1، PGC-1 α و UCP-1 در عضلهٔ نعلی و بافت چربی زیرپوستی گروه تمرین-مکمل در مقایسه با سه گروه دیگر (مکمل، تمرین و کنترل) مشاهده شد. به نظر می‌رسد که مصرف مکمل رزوراترول همراه با فعالیت بدنی هوازی توانسته تغییراتی فراتر از مصرف رزوراترول و تمرین هوازی به صورت جداگانه، ایجاد کند. همسو با این نتایج، پژوهش‌های متعددی افزایش بیان و افزایش غلظت پروتئین SIRT1 در تمرین‌های حاد و مزمن را گزارش کرده‌اند (۳۰،۳۱). SIRT1 نقش حیاتی در رشد، فعال شدن فاکتورهای مهم در روند متابولیسم انرژی، افزایش فعالیت پروتئین فعال شده به وسیلهٔ میتوژن^۱ و تنظیم مثبت PGC-1 α ایفا می‌کند (۳۲،۳۳). همان‌طور که در این مطالعه نشان داده شد، میزان پروتئین‌های SIRT-1 و PGC-1 α در گروه‌های تمرینی و مکمل افزایش داشت. SIRT1 نقش مهمی در بیوژنز میتوکندریایی از طریق برداشته شدن گروه اسیتیل^۲ PGC-1 α در سلول‌های عضلانی برعهده دارد (۳۲،۳۴). لینگ^۳ و همکاران (۳۵) نشان دادند که فعالیت بدنی مزمن به‌طور هم‌زمان منجر به القای SIRT1، افزایش فعالیت AMPK

1. Mitogen-Activated Protein Kinase
2. Deacetylation
3. Ling

و فعال شدن PGC-1 α شده است و این تغییرات نقش مهمی در بیوژنز میتوکندریایی ایفا می‌کنند. علاوه بر فعالیت بدنی، یکی دیگر از عوامل محرک بالقوه دیگر در فعال شدن SIRT1، رزوراترول است (۳۳،۳۶). پژوهش حاضر نشان داد که، مکمل‌دهی رزوراترول همراه با فعالیت بدنی هوازی در میزان بیان SIRT1 و PGC-1 α عضله در گروه تمرین-مکمل در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معناداری (به ترتیب ۶۵ و ۷۸ درصد) افزایش داشت. این نتایج، همسو با مطالعات لینگ (۳۳) و باستورم (۳۷) بود؛ البته مطالعاتی نیز با تردید به اثرگذاری رزوراترول بر SIRT1 و PGC-1 α نگریسته‌اند (۳۴). با مکانیزم‌های احتمالی پیشنهاد شده، می‌توان به نقش مستقیم رزوراترول در افزایش فعالیت AMPK (۳۳) و همچنین جلوگیری از فعال شدن آدنوزین مونوفوسفات حلقوی فوسفو دی استراز (cAMP) (PDE) (۳۸) اشاره کرد. فعال شدن AMPK به‌طور مستقیم بر تحریک فعالیت SIRT1 اثر می‌گذارد (۳۷،۳۴). علاوه بر این، پژوهشگران مختلفی گزارش کرده‌اند که مصرف دوز بالای رزوراترول علاوه بر فعال کردن SIRT1 می‌تواند از مسیرهای مستقل دیگری منجر به توسعه عملکرد میتوکندریایی شود (۴). این مسیرها عبارت‌اند از: مسیرهای فعالیت کانال‌های یونی، مسیرهای سیگنالینگ درون‌سلولی مانند 5'cAMPK، نیتریک اکساید و واکنش‌های ضداکسایشی (۶،۳۳). شاید بتوان یکی از دلایل احتمالی تأثیر SIRT1 بر افزایش فعالیت PGC-1 α را، تحریک مسیرهای بالادستی AMPK عنوان کرد که موجب برداشته شدن گرول استیل^۲ AMPK و سرین/تریونین کیناز دو^۳ (STK II) می‌شود (۳۹). علاوه بر این، با استفاده از مدل حذفی القایی، گروه سینکلر نشان دادند که، فرم غیرفعال SIRT1 برای فعالیت رزوراترول و فعال شدن AMPK در بهبود عملکرد بیوژنز میتوکندریایی موردنیاز است (۴۰). در پژوهش حاضر، افزایش معنادار میزان بیان SIRT1 و PGC-1 α در بافت عضلانی، به اهمیت برداشته شدن گروه استیل PGC-1 α توسط SIRT1 برمی‌گردد. گروه فینکل^۴ پیشنهاد کردند، شواهد مستدلی وجود دارند که SIRT1 به‌صورت فیزیکی و عملکردی با PGC-1 α در تعامل است (۲۹،۴۱). افزون بر این، تحریکات هورمونی نقش مهمی در افزایش بیان PGC-1 α در بافت عضلانی و بافت چربی سفید ایفا می‌کنند؛ به‌طوری‌که فعالیت بدنی مزمن میزان ترشح هرمون تیروئید را افزایش می‌دهد، که احتمالاً در افزایش PGC-1 α نقش دارد (۲۷). همچنین، تولید اینتر لوکین شش^۵ هنگام فعالیت بدنی در عضلات افزایش می‌یابد و منجر به فعال شدن 5'AMP پروتئین کیناز می‌شود. این عامل میانجی تنظیم بیان ژن PGC-1 α است (۳۵). در بافت عضله، میزان تغییرات SIRT1 در گروه تمرین

1. 5' Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

2. Deacetylation

3. Serin/Threonin Kinase II

4. Finkel

5. IL6

با ۳۱ درصد (با وجود افزایش، اما تفاوت معنادار مشاهده نشد) و گروه مکمل با ۳۶ درصد، افزایش معنادار در مقایسه با گروه C به دست آمد که با مطالعات در این زمینه همسو بود (۲۰، ۲۱). با این حال، برخی پژوهشگران فقدان تأثیرپذیری رزوراترول بر Sirt2 قارچ را گزارش کرده بودند (۳۸). همچنین، دلیل معنادار بودن SIRT1 در گروه مکمل، در مقایسه با گروه تمرین، احتمالاً تأثیر مکمل رزوراترول در فعال کردن SIRT1 از مسیرهای گوناگون است. این ترکیب علاوه بر تحریک بیان SIRT1 و اثرهای مستقیم بر PGC-1 α ، منجر به فعال شدن AMPK می‌شود، و این آنزیم خود منجر به افزایش SIRT1 و در نهایت باعث برداشته شدن گروه اسیتیل و فعال شدن PGC-1 α می‌شود (۳۳، ۳۴، ۶).

در رابطه با بافت چربی زیرپوستی ناحیه اینگوینال شکمی، در میزان پروتئین سلول‌های چربی در گروه مکمل - تمرین در مقایسه با سه گروه دیگر نتایج معناداری به دست آمد؛ به طوری که بیان نسبی SIRT1، ۸۵ درصد و بیان نسبی PGC-1 α ، ۱۲۷ درصد افزایش داشتند. همچنین، میزان بیان نسبی UCP-1 در این گروه ۱۲۳ درصد افزایش نسبت به گروه کنترل داشت. باستورم و همکاران نشان دادند که بافت چربی زیرپوستی مستعد تغییر فنوتایپ به سمت بافت چربی قهوه‌ای است. آن‌ها میزان تغییرات UCP-1 را چندین برابر گزارش کردند (۳۸). به نظر می‌رسد که تحریک مکانیزم‌های بالادستی توسط رزوراترول منجر به تحریک فعالیت SIRT1، PGC-1 α و افزایش فعالیت AMPK از یک سو و از سوی دیگر فعالیت بدنی مزمن از طریق فعال شدن گیرنده‌های سطح سلولی توسط اپی‌نفرین و برخی هورمون‌های درگیر منجر به القای مسیرهای پیام‌رسان بالادستی می‌گردد، که منتج به افزایش بیان UCP-1 در چربی زیرپوستی و حتی بافت چربی قهوه‌ای می‌شود (۱۷، ۳۷، ۴۲). در پژوهش حاضر سطح پروتئین FNDC5 بررسی نشد؛ اما این احتمال وجود دارد که افزایش SIRT1 و PGC-1 α در بافت عضله، منجر به بیان FNDC5 گردد که باعث ترشح آیریزین از سلول عضلانی به درون خون می‌شود که باعث افزایش بیان UCP-1 ناشی از فعالیت بدنی در سلول‌های چربی است (۱۱، ۲۹، ۴۰). علاوه بر این، در بافت چربی، افزایش بیان PGC-1 α نقش اساسی در القای UCP-1 ناشی از تمرین‌های هوازی دارد (۴۳).

PPARs گیرنده‌های هسته‌ای مهمی هستند که به میزان زیادی توسط SIRT1 در بافت چربی بیان می‌شوند (۳۲، ۴۴). این نتایج با تغییرات معنادار میزان PGC-1 α در بافت چربی در مطالعه حاضر همسو بود. با این وجود، آیا می‌توان با این نتایج به دست آمده تغییرات فنوتایپ چربی سفید را به چربی قهوه‌ای محتمل دانست؟ همان‌طور که مطالعات نشان داده‌اند، تفاوت در تعداد و نوع میتوکندری‌ها وجه تمایز اصلی بافت چربی قهوه‌ای با چربی سفید است. علاوه بر این، بیوژنز میتوکندریایی شامل فرایند پیچیده‌ای از همکاری هسته و ژن‌های گذشته میتوکندری در سلول است. حلقه اصلی این فرایند PGC-1 α است؛ به طوری که افزایش بیان آن منجر به افزایش بیوژنز میتوکندریایی در بافت

چربی سفید می‌شود (۳۵). مسدود کردن فعالیت این ژن منجر به کاهش تعداد و اندازه میتوکندری در بافت چربی سفید و عضلانی شده است (۳۵،۴۳،۴۴). لینگ و همکاران نشان دادند که فعالیت بدنی ۱۰ تا ۱۲ هفته‌ای موش‌ها روی نوارگردان، به‌طور موزی منجر به افزایش و فعال شدن SIRT1، PGC-1 α و افزایش فعالیت AMPK شده است (۳۵). علاوه بر این، افزایش PGC-1 α در تمرین‌های مزمن چه در میزان پروتئین و چه در میزان آر.ان.ای.پی.ام.رسان (mRNA) مشاهده شده است (۴۵). با اینکه این نتایج را ایکدا^۱ (۴۶) در سال ۲۰۰۶ گزارش کرد، در هشت هفته تمرین اختیاری موش‌ها روی نوار گردان، تغییراتی در میزان بیان ژن PGC-1 α مشاهده نشد؛ ولی تغییراتی در ژن‌های میتوکندری مشاهده شد. احتمالاً دلایل نبود معناداری در پروتکل اختیاری، نحوه دویدن موش‌ها و میزان فعالیت آن‌ها باشد. همچنین، در مطالعه حاضر میزان پروتئین بافتی سنجیده شده است؛ زیرا، تخمینی دقیق‌تر از میزان فعالیت بیان ژن‌های ذکر شده ترسیم می‌کند؛ اما در مطالعه ایکدا میزان بیان ژن سنجیده شده بود. با این حال، به نظر می‌رسد که مطالعات در این زمینه محدود هستند (۳۱). فعالیت بدنی هوازی با توجه به ایجاد تغییرات (کاهش) در نسبت حامل‌های الکترونی (NADH/NAD⁺) احتمالاً تحریک‌کننده فعالیت SIRT1 در عضلات موش‌ها باشد (۴۷). با این وجود، انجام مطالعات بیشتر، در رابطه با تغییرات فیزیکی و بیوشیمیایی فنوتایپ چربی سفید شبه‌قهوه‌ای (بژ) مورد نیاز است.

این موارد را به‌عنوان محدودیت پژوهش حاضر باید در نظر داشت: ۱- تغییرات پروتئین FNDC5 اندازه‌گیری نشد؛ ۲- ارزیابی تغییرات در پروتئین نواحی مختلف بافت چربی زیرپوستی امکان‌پذیر نبود؛ زیرا، نتایج بخش چربی زیرپوستی اینگونیال را نمی‌توان به دیگر نواحی تجمع چربی تعمیم داد؛ ۳- سنجش میزان تغییرات ژن‌های درون میتوکندری سلول‌های چربی در بافت چربی زیرپوستی میسر نبود.

به‌طور کلی، در رابطه با سازوکار احتمالی تأثیر با هم تمرین هوازی و مکمل رزوراترول می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که موجب افزایش میزان پروتئین SIRT1، PGC-1 α و UCP-1 (نشانگر کلیدی قهوه‌ای شدن بافت چربی زیرپوستی)، چه در عضله و چه در بافت چربی زیرپوستی اینگونیال شده در مقایسه با تمرین مجزا و مصرف مکمل رزوراترول شده است. مکانیزم‌های احتمالی این تغییرات بررسی شد. انجام تمرین‌های بلندمدت هوازی همراه با استفاده مکمل رزوراترول احتمالاً منجر به کاهش بیشتر وزن، در مدت زمان معین در مقایسه با انجام فعالیت بدنی صرف، می‌شود. همچنین، از فواید احتمالی این روش می‌توان به تحریک بالادستی مکانیزم‌های تأثیرگذار در روند تولید میتوکندری و کاهش عوارض چاقی (از طریق افزایش گرم‌زایی و افزایش هزینه انرژی) اشاره کرد.

پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌ها با توجه به تاثیر مثبت مکمل دهی رزوراترول و فعالیت بدنی، روی روند کاهش وزن به صورت هم‌زمان، در مسیر های متابولیکی مختلف انجام شود، تا تاثیرات مفید احتمالی (میزان کاهش وزن - تغییرات تعداد میتوکدري در بافت چربی و ..) با درصد خطای پایین مورد بررسی قرار گیرید. همچنین، پژوهش مشابهی روی نمونه‌های انسانی دارای اضافه وزن و با رژیم غذایی یکسان در این زمینه انجام شود، تا آثار دقیق مکمل رزوراترول و تمرین هوازی دقیق تر بررسی شود. به عنوان پیشنهاد کاربردی توصیه می‌شود از فعالیت‌های هوازی با شدت متوسط و همچنین منابع غذایی سرشار از رزوراترول در رژیم غذایی افراد دارای اضافه وزن و چاق استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل رساله دکتری دانشگاه آزاد تهران مرکز است. بدین وسیله از همکاران بخش بیوشیمی پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و تمام کسانی که در انجام این پژوهش همراهی نموده‌اند، کمال تشکر و امتنان را داریم.

منابع

1. Shimizu M, Kubota M, Tanaka T, Moriwaki H. Nutraceutical approach for preventing obesity related colorectal and liver carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2012; 13:579-95.
2. Dankel SN, Staalesen V, Bjørndal B, Berge RK, Mellgren G, Burri L. Tissue-specific effects of bariatric surgery including mitochondrial function. *J Obes.* 2011; 13(1): 435245, 2011.
3. Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: Their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes.* 2011; 15 pages: 490650.
4. Lagouge M1, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006; 127: 1109-22.
5. Adam Labbé Chantal Garand Victoria C. Cogger Eric R. Paquet Myriam Desbiens David G. Le Couteur Michel Lebel et al. Resveratrol improves insulin resistance, hyperglycemia and hepatosteatosis but not hypertriglyceridemia, inflammation and life span in a mouse model for Werner syndrome. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2011;66: 264-78.
6. Rivera L, Moron R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol.* 2009; 77: 1053-63.
7. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado de Oliveira, R, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature.* 2004;429(6993):771-6.

8. Sin TK, Yung BY, Siu PM. Modulation of SIRT1-Foxo1 signaling axis by resveratrol: Implications in skeletal muscle aging and insulin resistance. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(2):541–52.
9. Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo RS, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem*. 2010; 285: 8340-51.
10. Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell*. 2008;135(5):907–18.
11. Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, Lerin C, Kim S, Mostoslavsky R, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *EMBO J*. 2007; 26: 1913–23.
12. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? *GaD* 2013;27(3):234-50.
13. Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*. 2000;289(5487), 2126–28.
14. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: A renaissance in metabolism? *Metabolism*. 2013;62(8):1037-44.
15. Chang JS, Fernand V, Zhang Y, Shin J, Jun HJ, Joshi Y, et al. NT-PGC-1alpha protein is sufficient to link beta3-adrenergic receptor activation to transcriptional and physiological components of adaptive thermogenesis. *J Biol Chem*. 2012; 287:9100–11.
16. Handschin C, Spiegelman BM: The role of exercise and PGC-1Aalpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008; 454: 463–9.
17. Um JH1, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, Kim MK, Viollet B, Chung JH., et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effect of resveratrol. *Diabetes*. 2010; 59: 554-63.
18. Waldén TB. Regulatory factors that reveal three distinct adipocytes: The brown, the white and the brite (Doctoral dissertation). Sweden: The Wenner-Gren Institute, Stockholm University; 2010. p. 89.
19. Reisi H, Rajabi H, Ghaedi J, Marandi K, Asady samani Z, Kazemi Nasab F. Effect of eight weeks' resistance training on plasma irisin protein level and muscle FNDC5 and adipose tissue UCP1 genes expression in male rats. *JSP*. 2016; 7(28): 117-30. (In Persian).
20. Sluse FE, Jarmuszkiewicz W, Navet R, Douette P, Mathy G, Sluse-Goffart CM. Mitochondrial UCPs: New insights into regulation and impact. *C(BBA)-Bioenergetics*. 2006; 1757(5-6): 480-5.
21. Jeong JH, Lee YR, Park HG, Lee WL. The effects of either resveratrol or exercise on macrophage infiltration and switching from M1 to M2 in high fat diet mice. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2015;19(2): 65–72.
22. Granneman JG, Li P, Zhu Z, Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: Effects of beta3-adrenergic receptor activation. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. 2005; 289: 608–16.

23. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP-1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*.2010; 285: 7153–64.
24. Fisher F, Kleiner S, Douris N, Fox E, Mepani R, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *G&D* 2012; 26: 271–81.
25. Um JH1, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, Kim MK, Viollet B, Chung JH. Resveratrol enhanced FOXO3 phosphorylation via synergetic activation of SIRT1 and PI3K/Akt signaling to improve the effects of exercise in elderly rat hearts. *Age (Dordr)*. 2014; 36(5): 9705.
26. Fortunato RS, Ignacio DL, Padron AS, Pecanha R, Marassi MP, Rosenthal D, et al. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. *J Endocrinol*. 2008; 198: 347–53.
27. Stanford KL, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: Beiging and metabolic adaptations. *Diabetes*. 2015;64(7):2361–8.
28. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans: *FEBS Journal*. 2014;281(3):739–49.
29. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, KordeA, Ye L, Lo JC, et al. A PGC-1A- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 48: 463–8.
30. Lin H, Lin C, Ting J, Pai Y, Kuo H, Ho TJ, et al. Resveratrol enhanced FOXO3 phosphorylation via synergetic activation of SIRT1 and PI3K/Akt signaling to improve the effects of exercise in elderly rat hearts. *Age(Dordr)*. 2014; 36(5), 970-84
31. Lagouge M1, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 alpha. *Cell*. 2006; 127: 1109–22.
32. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Szeto L, Lewis GF. High-dose resveratrol treatment for 2 weeks inhibits intestinal and hepatic lipoprotein production in overweight/obese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 2895–901.
33. Dash, S., Xiao, C., Morgantini, C., Szeto, L. & Lewis, G. F. High-dose resveratrol treatment for 2 weeks inhibits intestinal and hepatic lipoprotein production in overweight/obese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2013), 33, 2895–901.
34. Fernando Lizcano, Diana Vargas. Biology of Beige Adipocyte and Possible Therapy for Type 2 Diabetes and Obesity. *IJOE*. 2016, Article ID 9542061, 10 pages.
35. Ling Li, Ruping P, Rong L, Bernd N, Anne-Cathleen A, Ying C, et al. Mitochondrial biogenesis and peroxisome proliferator-activated receptor-? Coactivator-1?(PGC-1?) deacetylation by physical activity intact adipocytokine signaling is required. *Diabetes*. 2011; 60: 157–67.

36. Baur JA. Biochemical effects of SIRT1 activators. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1804(8): 1626–34.
37. Wu J, Cohen P, Spiegelman B M. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes and Development*. 2013;27(3):234-50.
38. Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, Schaeffer PJ, Wende AR, Boudina S, et al. PGC-1 α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol*. 2005; 3: 101.
39. Pontus B, Jun W, Mark P J, Anisha K, Li Y, James C, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481(7382): 463-8. doi: 10.1038/nature10777
40. Oberdoerffer, P., Michan, S., McVay, M., Mostoslavsky, R., Vann, J., Park, S.K., Hartlerode, A., Stegmuller, J., Hafner, A., Loerch, P., Wright, S.M., Mills, K.D., Bonni, A., Yankner, B.A., Scully, R., Prolla, T.A., Alt, F.W., Sinclair, D.A., SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* 2008 135(5), 907–18.
41. Nemoto, S., Fergusson, M.M., and Finkel, T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1{alpha}. *J. Biol. Chem*. 2005, 280, 16456-60.
42. Matos RS, Baroncini LAV, Précoma LB, Winter G, Lambach PH, Caron EY, Kaiber F & Précoma DB (2012). Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol* 98, 136–42.
43. Picard, F., Kurtev, M., Chung, N., Topark-Ngarm, A., Senawong, T., Machado De Oliveira, R., Leid, M., McBurney, M.W., Guarente, L. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* 2004. 429(6993), 771–6.
44. Li P, Zhu Z, Lu Y, Granneman JG. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue II: Role of peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289: 617–26.
45. Matos RS, Baroncini LAV, Précoma LB, Winter G, Lambach PH, Caron EY, et al. Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98:136–42.
46. Ikeda S, Kawamoto H, Kasaoka K, Hitomi Y, Kizaki T, Sankai Y, et al. Muscle type-specific response of PGC-1 alpha and oxidative enzymes during voluntary wheel running in mouse skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006; 188: 217–23.
47. Matos RS, Baroncini LAV, Précoma LB, Winter G, Lambach PH, Caron EY, Kaiber F & Précoma DB (2012). Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol* 98, 136–42.

ارجاع دهی

زاهدی هادی، پیری مقصود، هدایتی مهدی، رجاییان عسل، نصیری مسعود. تأثیر مکمل دهی رزوراترول و فعالیت هوازی بر میزان پروتئین SIRT1 و PGC-1 α عضله اسکلتی و UCP-1 بافت چربی زیرپوستی موش‌های صحرایی نر. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۷): ۸۴-۱۶۷. شناسه دیجیتال: 10.22089/spj.2017.3253.1444

Zahedi H, Peeri M, Hedayati M, Rajaean A, Nasiri M. Effect of Resveratrol Supplementation and Aerobic Exercise on the Protein SIRT1 and PGC-1 α Skeletal Muscle and Subcutaneous Fat Tissue's UCP-1 Levels in Wistar Male Rats. Sport Physiology. Spring 2018; 10(37): 167-84. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2017.3253.1444