مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و یکم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۱۸۷ـ ۱۷۴ (مرداد ـ شهریور ۱۳۹۸)

مقاله‌ی مروری

تنظیم اپی‌ژنتیک تمایز و برنامه‌ریزی بافت چربی ترموژنیک: رویکردی تازه در درمان چاقی

زهرا دانشیان، دکتر آزیتا زاده‌وکیلی

مرکز تحقیقات سلولی ـ مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، بزرگراه شهید چمران، ولنجک، خ یمن، ابتدای خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، کد پستی: ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳، دکتر آزیتا زاده وکیلی؛ e-mail: azitavakili@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: چاقی، وضعیتی است که با انباشت بیش از حد بافت چربی مشخص شده و نقش چشمگیری در کاهش کیفیت زندگی و بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی، دیابت نوع ۲ و سرطان دارد. بافت چربی از سه گونه آدیپوسیت سفید، قهوه‌ای و بژ ساخته می‌شود که آدیپوسیت‌های قهوه‌ای و بژ قادر به فعالیت ترموژنیک بوده و می‌توانند در پاسخ به برخی محرک‌های محیطی، انرژی را به شکل گرما هدر دهند. بافت چربی بژ در پاسخ به محرک‌های محیطی از جمله سرما، طی فرایند قهوه‌ای شدن از بافت چربی سفید مشتق می‌شود. شناسایی هرچه دقیق‌تر تنظیم‌کننده‌های اصلی رونویسی و آبشارهای مربوطه که همانا سازوکارهای اپی‌ژنتیکی هستند که در پاسخ به عوامل محیطی فعال شده و فرایند قهوه‌ای شدن و عملکرد ترموژنیک این سلول‌ها را تنظیم می‌نمایند، می‌تواند این امکان را فراهم آورد که کنترل عملکرد ترموژنتیک یا شدت آن را، در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای و بژ، به صورت **in vivo** در دست بگیریم. تسلط بر فرایند فوق، در عین تامین سهولت و امنیت، به ما امکان مداخله دارویی نوین علیه چاقی و بیماری‌های وابسته را اعطاء می‌نماید. در مقاله حاضر ضمن مرور مختصر روند تمایز آدیپوسیت‌ها و معرفی کوتاهی از سازوکارهای اپی‌ژنتیک و نقش هر یک از آن‌ها در روند قهوه‌ای شدن، به مطالعات درمان چاقی که بر اساس این یافته‌ها انجام شده است پرداخته می‌شود.

واژگان کلیدی: اپی‌ژنتیک، بافت چربی قهوه‌ای، بافت چربی بژ، قهوه‌ای شدن، چاقی

دریافت مقاله: ۹۸/۳/۲۹ـ دریافت اصلاحیه: ۹۸/۵/۶ ـ پذیرش مقاله: ۹۸/۷/۶

مقدمه

چاقی، وضعیتی است که با انباشت بیش از حد بافت چربی مشخص شده و موجب بروز طیف گسترده‌ای از اثرات نامطلوب برای سلامتی می‌شود. شیوع چاقی و اضافه وزن در طول دهه‌های اخیر به‌طور چشمگیری افزایش یافته و به گفته‌ی سازمان جهانی بهداشت، از سال ۱۹۷۵ در سراسر جهان تقریبا سه برابر شده است؛ به‌طوری که در سال ۲۰۱۶، بیش از ۱/۹ میلیارد بزرگسال ۱۸ سال و بالاتر، اضافه وزن داشته که از این تعداد بیش از ۶۵۰ میلیون نفر چاق بودند.[1] میزان شیوع چاقی در ایران نیز در جمعیت بالای ۱۸ سال ۲۱/۷ درصد گزارش شده است.[2] افزایش چاقی در سراسر جهان نقش مهمی در آسیب‌های بهداشتی و کاهش کیفیت زندگی داشته و به‌طور خاص، نقش مهمی در بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی، دیابت نوع ۲، سرطان، استئوآرتریت، ناتوانی در کار و آپنه خواب دارد.[3]

برای درمان چاقی راهکارهای متفاوتی ارائه شده است: با اصلاح سبک زندگی، اکثر افراد چاق ۷ تا ۱۰ درصد از وزن اولیه‌ی خود را در مدت زمان ۱ تا ۵ سال از دست می‌دهند. با این وجود، صرف‌نظر از موفقیت‌های اولیه در کاهش وزن، نگه‌داری طولانی مدت تغییرات رفتاری در مواجهه با فشارهای محیطی دشوار بوده و منجر به بازگشت وزن اولیه می‌شود. بنابراین، نیاز به درمان‌های جانبی برای کمک به بیمارانی که نمی‌توانند تنها با مداخلات سبک زندگی کاهش وزن کافی برای بهبود سلامت خود به‌دست آورند، وجود دارد.[4] مداخله‌ی دارویی کارآمد می‌تواند کمک کننده باشد

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

لیکن بسیاری از داروهای ضد چاقی به علت عوارض جانبی شدید، ازجمله واکنش‌های نامطلوب قلبی‌عروقی، از بازار مصرف خارج شده‌اند. سرانجام، جراحی چاقی یا باریاتریک[i]، موثرترین درمان برای موارد چاقی شدید است، لیکن این روش تهاجمی و هزینه بر بوده و لذا محققان همچنان به دنبال راهکارهای جدید و مناسب برای کنترل چاقی هستند.[۵]

انباشت بافت چربی در نتیجه‌ی افزایش اندازه‌ی سلول‌های چربی (آدیپوسیت‌ها[ii])، رخ می‌دهد که در موارد چاقی حاد، با افزایش تعداد آدیپوسیت‌ها نیز همراه است.[۱] انرژی مازاد بر مصرف، از طریق مسیر لیپوژنیک و به صورتی کارآمد، در قالب تری‌آسیل‌گلیسرول (TAG) به شکل قطرات درشت چربی، درون سلول‌های بافت چربی ذخیره می‌شود. بنابراین، بروز چاقی به میزان زیادی به تعادل بین انرژی دریافتی و مصرفی بستگی دارد.[۶] بافت چربی از سه گونه آدیپوسیت ساخته می‌شود: سفید، قهوه‌ای و بژ. بافت چربی سفید که به‌طور عمده از آدیپوسیت‌های سفید ساخته می‌شود، کارکرد فیزیولوژیک کلیدی در ذخیره‌سازی انرژی مازاد بر مصرف دارد و قادر است در پاسخ به نیاز بدن انرژی ذخیره شده را، با شکستن TAGها، آزاد کند.[۶] آدیپوسیت‌های قهوه‌ای قادرند در پاسخ به محرک‌های مختلف، پیش‌سازهایی از جمله اسیدهای چرب و گلوکز را برای تولید گرما مصرف کنند و بنابراین انرژی را به شکل گرما هدر می‌دهند. این فرایند به ترموژنز انطباقی[iii] معروف است.[۷،۸] آدیپوسیت‌های قهوه‌ای شمار زیادی میتوکندری دارند و پروتئین UCP1 [iv] به‌طور اختصاصی در غشای داخلی میتوکندری‌های این سلول‌ها بیان می‌شود. کارکرد UCP1 تخلیه گرادیان پروتون تولید شده توسط زنجیره تنفسی است که مانع از عملکرد مجموعه‌ی ATP synthase می‌شود. به این ترتیب به‌جای تشکیل مولکول پر انرژی ATP، انرژی حاصل از اکسیداسیون مواد غذایی به شکل گرما آزاد می‌شود. آدیپوسیت‌های بژ در داخل WAT، به‌ویژه در چربی سفید زیرجلدی قرار داشته و مانند آدیپوسیت‌های قهوه‌ای توان گرمازایی (ترموژنز) دارند.[۵،۹،۱۰] شواهد نشان می‌دهد که در انسان بزرگسال، بافت چربی سفید غالب بوده و بافت چربی قهوه‌ای فقط در چند ماه اول زندگی به فراوانی دیده می‌شود (۱ تا ۵ درصد) لیکن در بزرگسالی مقدار آن کاهش یافته و با مرور زمان کمتر می‌شود.[۱۱] بافت چربی بژ که مشابه بافت چربی قهوه‌ای است، در بزرگسالان، زمانی که در معرض دمای پایین یا تحریک سمپاتیک قرار می‌گیرند، دیده می‌شود؛ فرایندی که به قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، معروف است و با بیان UCP1 عملی می‌شود[۱۲] (برای اطلاعات بیشتر، مطالعه منبع شماره ۱۳ توصیه می‌شود). فنوتیپ انعطاف‌پذیر آدیپوسیت‌های بژ؛ قابلیت القاء ساخته شدن آن‌ها در پاسخ به محرک محیطی از سلول‌های پیش‌ساز، نویدبخش پیدایش راه جدیدی برای مبارزه با چاقی و سایر اختلالات متابولیکی می‌باشد که بر مبنای ایجاد تغییر در مسیر تمایز آدیپوسیت‌ها و امکان تنظیم میزان هدر رفت انرژی با القاء تمایز این سلول‌ها، قرار دارد.[۱۴] از آنجا که فرایند تمایز و پاسخ‌دهی سلول‌ها به عوامل محیطی در کنترل مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک می‌باشد، لذا شناخت این مکانیسم‌ها برای ایجاد تغییر مطلوب ضروری است.

در مقاله مروری حاضر پس از ارائه خلاصه‌ای از روند تمایز آدیپوسیت‌ها و معرفی کوتاهی از سازوکارهای اپی‌ژنتیک، نقش هر یک از آن‌ها در روند تمایز بافت چربی به تفصیل مورد بررسی قرار می‌گیرد.

تمایز آدیپوسیت‌های بژ و قهوه‌ای

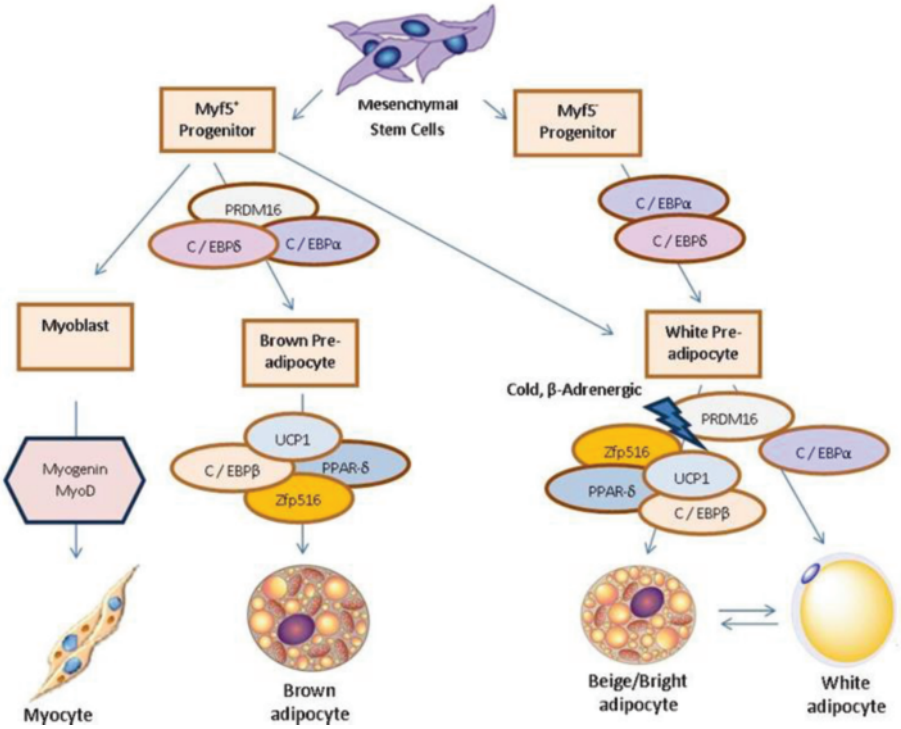
سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)[v]، سلول‌های چند ظرفیتی با قابلیت تمایز به سلول‌های گوناگون از رده مزودرمی بوده و منشاء تولید بافت چربی (سفید، قهوه‌ای و بژ) به شمار می‌آیند (شکل ۱). در حالی‌که آدیپوسیت‌های بافت چربی سفید (WAT) به عنوان منبع اصلی چربی بدن در پستانداران، از سلول‌های مزودرم جنینی و از پیش‌سازهای فاقد فاکتور میوژنیک شماره ۵ ($Myf5^-$) [vi] مشتق می‌شوند،[۱۵،۱۶] آدیپوسیت‌های قهوه‌ای از سلول‌های مزودرم جنینی و از پیش‌سازهای بیان کننده‌ی ژن فاکتور میوژنیک شماره ۵ ($Myf5^+$) [vii] تمایز می‌یابند.[۱۷] منشاء آدیپوسیت بژ که در داخل WAT به ویژه در چربی سفید زیر جلدی قرار دارد، به‌درستی شناخته نشده است؛ بعضی از آدیپوسیت‌های بژ در چربی سفید از پیش سازهای $Myf5^-$ و گروه کوچکی نیز از پیش‌سازهای $Myf5^+$ تمایز می‌یابد.[۱۸] برخی از

i -Bariatric surgery
ii -Adipocytes
iii -Adaptive thermogenesis
iv - Uncoupling protein 1

v - Mesanchymal Stem Cells
vi -Myogenic factor 5- Negative
vii - Myogenic factor 5- Positive

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

آدیپوسیت‌های بژ نیز مارکرهای مشترک با سلول‌های عضلانی [19]



شکل ۱- تمایز انواع سلول‌های بافت چربی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی. سلول‌های بنیادی مزانشیمی منشاء تولید بافت چربی (سفید، قهوه‌ای و بژ): بافت چربی سفید از پیش‌سازهای فاقد فاکتور میوژنیک شماره ۵ (Myf5-)، آدیپوسیت‌های قهوه‌ای از پیش‌سازهای بیان کننده‌ی ژن فاکتور میوژنیک شماره ۵ (Myf5+) و آدیپوسیت بژ از پیش‌سازهای Myf5- و گروه کوچکی نیز از پیش‌سازهای Myf5+ تمایز می‌یابد.

این یافته‌ها نمایانگر تفاوت منشاء این سلول‌ها با آدیپوسیت‌های قهوه‌ای می‌باشد. در فرایند "قهوه‌ای شدن"، برخی از محققین پیدایش آدیپوسیت‌های بژ در بافت چربی سفید را حاصل برگشت تمایزی[i] آدیپوسیت‌های سفید به بژ می‌دانند، برخی نیز آن را ناشی از تمایز نوع متفاوتی از سلول‌های پیش‌ساز در چربی سفید می‌دانند؛ در حالی‌که مطالعات دیگری این پدیده را نتیجه‌ی فعال شدن آدیپوسیت‌های بژ نهفته[ii] در بافت چربی سفید معرفی می‌کنند.[20]

هرچند فرایند آدیپوژنز در چند مرحله و توسط مجموعه‌ی بزرگی از واسطه‌های مولکولی به اجرا در می‌آید، لیکن می‌توان به‌صورت عملیاتی آن را به دو مرحله‌ی عمده تقسیم کرد: ۱) مرحله‌ی التزام که طی آن MSC ها به پیش‌آدیپوسیت‌ها تمایز می‌یابند و ۲) مرحله‌ی تمایز نهایی که پیش‌آدیپوسیت‌ها به آدیپوسیت‌های بالغ تبدیل می‌شوند. ناشناخته‌ها درباره‌ی مرحله اول بسیار است و مطالعات، جزئیات بیشتری از مرحله دوم را دریافته‌اند. علی‌رغم تفاوت در محصول، در تمایز هر دو رده سلول‌های ترموژنیک و غیرترموژنیک آبشارهای رونویسی مشترکی درگیر هستند. در جدول ۱ به برخی از مهمترین فاکتورهایی که مسیرهای اصلی سیگنال‌دهی آدیپوژنز، به‌ویژه فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید که یک پدیده برگشت پذیر است را کنترل می‌کنند، اشاره شده است. از این میان، گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم‌ها (PPARs)[iii] به‌ویژه گیرنده‌ی گاما (PPARγ) و پروتئین‌های متصل‌شونده به توالی تقویت‌کننده‌ی رونویسی[iv] CCAAT (C/EBPs)[v] کلیدی‌ترین عوامل مشترک در تمایز هر دو رده هستند و پروتئین زینگ فینگر ۱۶ واجد دومین PR (PRDM16)[vi] و کواکتیواتور ۱-آلفای PPARγ (PGC-1α)[vii] به آدیپوسیت‌های ترموژنیک تعلق دارند.

i - Transdifferentiation

ii - Masked Beige Cells

iii - Peroxisome proliferator-activated receptors

iv -Enhancer

v- CCAAT/enhancer binding proteins

vi -PR domain containing 16

vii - PPAR gamma coactivator 1 alpha

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

جدول ۱- فاکتورهای کلیدی در تولید بافت چربی گرمازا

فاکتور	نقش	ماهیت پروتئین	مکانیسم اثر در تولید بافت چربی قهوه‌ای و بژ	منبع
C/EBPβ	تحریک بیان PPAR-γ و C / EBPα	عامل رونویسی	اتصال به ناحیه‌ی تقویت‌کننده‌ی ژن‌های ترموژنز و تقویت رونویسی آن‌ها	۲۱،۲۲
C / EBPα	تحریک آدیپوژنز همراه با PPAR-γ	عامل رونویسی	مهار بیان ژن‌های WAT و تحریک بیان PPAR-γ	۲۱،۲۲
PPAR-γ	محرک و تنظیم کننده‌ی اصلی آدیپوژنز از سلول‌های بنیادی جنینی (ES) و فیبروبلاست‌های جنینی	یک گیرنده‌ی هورمون هسته‌ای	تنظیم رونویسی UCP1	۲۳
PRDM16	تحریک تمایز آدیپوسیت‌های بژ در WAT و مسئول نگه‌داری فنوتیپ بژ	یک پروتئین هسته‌ای	تاثیر مستقیم بر فعالیت‌های رونویسی پروتئین‌های C / EBPβ و PPAR-γ و PGC1α	۸،۲۴
Zfp516	افزایش بیان UCP1	عامل رونویسی	اتصال به پروموتر UCP1 و القا بیان آن	۲۵
UCP1	کاهش کارایی دستگاه تنفس سلولی و افزایش اتلاف گرما	پروتئین غشای داخلی میتوکندری آدیپوسیت‌های قهوه‌ای	تخلیه گرادیان پروتونی تولید شده توسط زنجیره تنفسی و در نتیجه افزایش نفوذپذیری ماتریکس میتوکندری و نشت پروتون‌ها	۲۶
TGF –β	مهار آدیپوژنز در سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی و سلول‌های 3T3 L1 و فرایند قهوه‌ای شدن	فاکتور رشد	افزایش بیان PRDM16 و UCP1 در نتیجه‌ی مهار پروتیئن‌های این خانواده مانند میوستاتین	۲۹-۲۷
IGF	تحریک کننده‌ی آدیپوژنز در چربی زیرجلدی و مهار کننده آن در چربی احشایی	فاکتور رشد شبه انسولین	محدود کردن تمایز در بافت چربی احشایی با کاهش PPARγ و آدیپونکتین	۳۰
PGC1α	کوفاکتور رونویسی PPARγ و دارای نقش محوری در بیوسنتز میتوکندری و متابولیسم اکسیداتیو	عامل رونویسی	تعامل با گیرنده‌های هسته‌ای	۳۱
Cidea	تنظیم منفی ترموژنز	پروتئین میتوکندریایی	مهار فعالیت UCP1	۳۲
SREBP1	تنظیم کننده اصلی ژن‌های لیپوژنیک مربوط به مسیرهای تری‌گلیسیرید یا کلسترول	فاکتور رونویسی	اتصال به SRE و افزایش بیان ژن PPARγ	۳۳

PPAR-γ یک گیرنده لیگاند هسته‌ای است که همراه با C/EBPα تنظیم کننده اصلی برنامه‌های آدیپوژنز در کل ژنوم می‌باشد. C/EBPβ فاکتور اصلی برای شروع آبشارهای رونویسی در تمایز انواع آدیپوسیت‌ها است که منجر به بیان دو عامل مهم دیگر؛ PPAR-γ و C / EBPα می‌شود.[۲۱] به‌نظر می‌رسد PPARγ یک آغازکننده‌ی اولیه بوده و برای تمایز موفقیت‌آمیز پیش‌سازها به آدیپوسیت‌ها لازم و کافی است تا جایی‌که بیان بیش از حد PPARγ به‌تنهایی، قادر به القاء آدیپوژنز در فیبروبلاست‌ها است.[۲۳] بیان PPARγ برای حفظ حالت آدیپوسیت کاملا تمایزیافته نیز حیاتی است و نبود آن باعث برگشت تمایز آدیپوسیت بالغ می‌شود.[۲۲] در موش‌های کایمرا که از مخلوط سلول‌های طبیعی و سلول‌های فاقد ژن PPARγ رشد کرده‌اند و بافت‌های آن‌ها مخلوطی از این سلول‌ها را در بر دارند، هیچ سلول آدیپوسیتی که فاقد این ژن باشد رشد نکرد.[۲۴] اگرچه PPAR-γ برای آدیپوژنز در همه‌ی بافت‌های چربی ضروری است، لیکن بررسی ژنوم نشان داده است که ۱۰ درصد از محل‌های اتصال آن به ژنوم برای هر یک از بافت‌های چربی اختصاصی بوده که به معنای راه‌اندازی بیان ژن‌های متفاوتی توسط پروتئین PPARγ در این بافت‌ها و سوق دادن سلول‌ها به راه‌های تمایزی متفاوت توسط این پروتئین می‌باشد.[۲۰] در بخش‌های بعدی، توضیح بیشتری برای این مطلب آمده است.

در آدیپوژنز بافت چربی قهوه‌ای و بژ علاوه بر این آبشارهای رونویسی، فاکتورهایی که درتنظیم بیوژنز میتوکندری و متابولیسم اکسیداتیو دخیل هستند، بیان می‌شوند که از آن میان PGC-1α و PRDM16[i] نقش حیاتی دارند.[۲۵] بیان PRDM16 همراه با C/EBPβ در فیبروبلاست‌ها منجر به تمایز آن‌ها به رده آدیپوسیت‌های قهوه‌ای می‌گردد. از طرفی بیان بیش از حد PRDM16 در آدیپوسیت‌های سفید همراه با بیان PPAR-γ و PGC-1α باعث فعال شدن ژن‌های

i -PR Domain Containing 16

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

ترموژنیک و پیدایش آدیپوسیت‌های بژ در WAT شده و باعث بهبود تحمل گلوکز و مانع افزایش وزن در رژیم غذایی پرچرب می‌شود.[۳۶،۳۷] با توجه به این‌که ژن‌های سرکوب‌کننده و فعال‌کننده‌ی پدیده‌ی قهوه‌ای شدن با تاثیر بر PGC-1α عمل می‌کنند، به نظر می‌رسد این پروتئین یکی از عوامل کلیدی در بروز این پدیده باشد (مثال: مهار کننده مانند TWIST1 و RIP140 و فعال کننده مانند IRF4 و RB و p107).[۳۸]

اپی‌ژنتیک و نقش آن در تولید بافت چربی قهوه‌ای و بژ

اپی‌ژنتیک به عنوان مجموعه تغییرات به ارث‌رسنده و برگشت‌پذیر که بیان ژن را بدون تغییر توالی پایه تحت تاثیر قرار می‌دهد، تعریف شده است. اپی‌ژنتیک به عنوان دانشی برای درک روابط احتمالی بین ژن‌ها و عوامل محیطی (رژیم غذایی، فعالیت بدنی، آلاینده‌ها، محرک‌های عصبی و سایر عوامل) برای شکل‌گیری فنوتیپ جدید، در روند تمایز و تطابق با محیط در طی زندگی، معرفی می‌شود.[۳۹]

ژنوم سلول‌های انسان، همچون دیگر سلول‌های یوکاریوت، به شکل مجموعه‌ای متراکم و ساختارمند از مولکول‌های DNA و پروتئین‌های هیستونی که کروماتین نامیده می‌شود، در هسته نگه‌داری می‌شود. طولی معادل ۱۴۷ جفت باز از مولکول DNA به دور هسته‌ای متشکل از ۸ مولکول هیستون (H2a ، H2b، H3 و H4 به‌صورت دایمر) پیچیده و نوکلئوزم که واحد بنیادی کروماتین محسوب می‌شود را می‌سازد. میزان تراکم کروماتین، تعیین‌کننده میزان دسترسی اجزای رونویسی به توالی DNA (به عبارتی توالی‌های تنظیم کننده‌ی بیان ژن‌ها) و بنابراین، میزان بیان ژن‌هاست. تغییرات اپی‌ژنتیکی در راستای تسهیل دسترسی پروتئین‌های رونویسی به توالی‌های تنظیم کننده رونویسی (ایجاد کروماتین باز و افزایش رونویسی) یا محدود کردن دسترسی پروتئین‌های رونویسی (ایجادکروماتین بسته و کاهش رونویسی) عمل می‌کنند[۲۱] و از این طریق بیان ژن را در روند توسعه و تمایز بافتی، همچنین در پاسخ به محرک‌های محیطی، تنظیم می‌کنند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک شامل: متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون و همچنین مولکول‌های RNA غیر کدکننده می‌باشد.

تغییرات اپی‌ژنتیکی دخیل در تنظیم یا تمایز بافت چربی قهوه‌ای و بژ

۱- متیلاسیون DNA: متیلاسیون DNA شناخته شده‌ترین ساز و کار اپی‌ژنتیکی است که شامل افزوده شدن گروه متیل روی باز سیتوزین در نواحی غنی از توالی دو نوکلئوتیدی سیتوزین-گوانین (CpG) در سطح ژنوم توسط آنزیم DNA متیل‌ترنسفراز می‌باشد و ساز و کار موثری برای خاموش کردن ژن به شمار می‌آید. بررسی الگوی متیلاسیون در نواحی پروموتر و تقویت‌کننده‌ی ژن UCP1 در بافت چربی موید این مطلب است؛ به‌طوری‌که متیلاسیون این نواحی با کاهش بیان ژن همراه است.[۴۰] نشان داده شده است که در فرایند تمایز بافت چربی، دمتیلاسیون نواحی پروموتر ژن‌های لپتین و انتقال دهنده گلوکز ٤ (Glut4) که دو مارکر تنظیمی مراحل پایانی تمایز BAT و WAT هستند، با فعال شدن این ژن‌ها ارتباط دارد.[۲۰] هنوز نتایج متقنی درباره‌ی الگوی متیلاسیون در کل ژنوم سلول‌های BAT و WAT گزارش نشده است، ولی مطالعات اندکی به نقش متیلاسیون DNA در تعیین میزان فعالیت ژن‌های اختصاصی بافت چربی اشاره کرده‌اند. در مطالعه‌ی تانگ[i] و همکاران، مهار متیلاسیون DNA در فیبروبلاست‌های موش منجر به تمایز سلول‌ها به رده سلول‌های چربی گردید.[۴۱] بیان ژن UCP1 در BAT با کاهش متیلاسیون CpGهای ناحیه تقویت کننده رونویسی آن ارتباط دارد. همچنین مطالعات اولیه نقش متیلاسیون DNA در سرکوب رونویسی UCP1 و خاموش شدن آن در آدیپوسیت‌های سفید را تایید می‌کند.[۴۲،۴۳] RIP140[ii] که یک مهارکننده برای گیرنده‌های هسته‌ای به شمار می‌رود و در کنترل همئوستاز انرژی نقش دارد، با تسهیل تجمیع آنزیم‌های متیله‌کننده DNA و به‌دنبال آن متیلاسیون دی‌نوکلئوتیدهای CpG در ناحیه تقویت‌کننده‌ی رونویسی و پروموتر ژن Ucp1 باعث خاموش شدن آن در آدیپوسیت‌های سفید و سرکوب قهوه‌ای شدن می‌شود.[۴۳]

همچنین گزارش شده است که قرار گرفتن در معرض سرما، منجر به تغییر الگوی متیلاسیون در منطقه‌ی پروموتر

i -Tang
ii -Receptor Interacting Protein 140

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

UCP1 شده و باعث فعال‌سازی و افزایش بیان آن می‌شود.[۴۰] مطالعه اپی‌ژنتیکی با بررسی الگوی متیلاسیون ژنوم در بافت چربی قهوه‌ای جوندگان دارای خواب زمستانی، افزایش سرتاسری متیلاسیون DNA همراه با کاهش استیلاسیون هیستون H3 را نشان داد که باعث سرکوب بیان ژن‌های ترموژنیک شده و مصرف انرژی را محدود می‌کند.[۴۴]

در فرایند تمایز BAT و WAT، ۳۱ ژن به‌طور متفاوتی متیله می‌شوند که پنج ژن از این مجموعه، ژن‌های خانواده Hox[i] هستند. ژن‌های این خانواده، فاکتورهای رونویسی با عملکرد و ساختار حفاظت شده‌ای را کد می‌کنند که به نواحی تقویت‌کننده‌ی رونویسی متصل شده و باعث مهار یا فعال شدن بیان ژن می‌شوند. ژن Hoxc9 به صورت هایپرمتیله، مارکری برای بافت چربی سفید به شمار می‌آید. همچنین متیلاسیون پروموتر Hoxc10 در مهار بیان ژن‌های اختصاصی بافت چربی قهوه‌ای شرکت دارد.[۴۵]

۲- تغییرات هیستون: تغییرات کووالانسی در هیستون‌ها موجب تغییر در ساختار فضایی کروماتین و منجر به تغییر در بیان ژن‌ها می‌شود. در طی فرایند تمایز، عوامل متعددی با اعمال تغییر در کروماتین و فعال کردن ژن‌هایی که محصول‌شان در افزایش مصرف کالری نقش دارد، فنوتیپ آدیپوسیت بژ را تعیین می‌کند.[۴۶]

۲-۱- استیلاسیون هیستون: استیلاسیون هیستون یک تغییر رایج است که به‌وسیله‌ی آنزیم‌های هیستون استیل‌ترانسفراز اعمال و توسط هیستون‌داستیلازها برداشته می‌شود. استیلاسیون هیستون H3 در جایگاه لیزین ۹ (H3K9ac) و ۲۷ (H3K27ac) در توالی تقویت‌کننده‌ی رونویسی ژن PPARγ در روند آدیپوژنز القاء می‌شود و آن را فعال می‌سازد. Gcn5 و هومولوگ آن PCAF، دیگر استیل‌ترانسفرازهای شاخص در روند تمایز BAT هستند که در تنظیم رونویسی PPARγ و PRDM16 نقش کلیدی دارند. Gcn5/PCAF در تجمع مولکول‌های RNA پلیمراز II در ناحیه‌ی پروموتر PPARγ و آغاز رونویسی، نقش کمکی داشته لیکن برای پیشرفت رونویسی از این ژن ضروری می‌باشد. حضور Gcn5/PCAF برای تجمع مولکول‌های RNA پلیمراز II در ناحیه پروموتر ژن PRDM16 ضروری بوده و نبود آن مانع پیشرفت آدیپوژنز قهوه‌ای می‌شود.[۴۷]

هیستون‌داستیلاز کلاس ۱ (HDAC1) برنامه ترموژنیک آدیپوسیت‌های قهوه‌ای را به‌صورت منفی تنظیم می‌کند.[۴۸] مطالعات نشان داده است، قرار دادن موش‌هایی با چاقی ژنتیکی در معرض مهارکننده‌های HDAC1 منجر به القای سنتز PGC1α، بیوژنز میتوکندریایی، افزایش متابولیسم اکسیداتیو و افزایش BAT و فرایند قهوه‌ای شدن می‌شود.[۴۹] HDAC1 در BAT سطوح پایین‌تری نسبت به WAT دارد و با قرار گرفتن در معرض سرما یا تحریک بتاآدرنرژیک[ii] سرکوب می‌شود. علاوه بر این، تحریک بتاآدرنرژیک آدیپوسیت‌های قهوه‌ای در کشت سلولی، باعث جدا شدن HDAC1 از ژن‌های اختصاصی BAT و افزایش استیلاسیون H3K27 و به دنبال آن دمتیلاسیون H3K27me3 شده و در نتیجه رونویسی شروع می‌شود.[۵۰] به همین ترتیب، حذف HDAC9 از خانواده داستیلاز کلاس II در موش باعث افزایش مصرف انرژی و ترموژنز انطباقی با القای تشکیل آدیپوسیت بژ در چربی سفید زیرجلدی می‌گردد.[۵۱]

بر خلاف هیستون داستیلازهای کلاس I و II که با داستیله کردن هیستون‌ها اثر خود را اعمال می‌کنند، داستیلاز کلاس III شامل Sirt1[iii] و Sirt3 از طریق داستیله کردن PGC1α بر عملکرد ترموژنیک تأثیر می‌گذارد. بنابراین، موش‌هایی که بیان بیش از حد Sirt1 دارند، فعالیت بالاتری از BAT و ترموژنز داشته که منجر به افزایش مصرف انرژی و بهبود هموستازی گلوکز می‌شود.[۵۲]

۲-۲- متیلاسیون هیستون: چندین آنزیم هیستون متیل‌ترانسفراز (HMTs) و دمتیلاز، در توسعه BAT و تنظیم برنامه ژن‌های ترموژنیک دخیل هستند. متیله شدن هیستون پیچیده است و بسته به موقعیت ژن، می‌تواند تقویت‌کننده یا مهارکننده‌ی بیان آن باشد. تعداد آنزیم‌هایی که مسئول متیلاسیون/ دمتیلاسیون هیستون هستند بسیار زیاد بوده و گروه متیل را به‌طور اختصاصی به انتهای لیزین متصل می‌سازند.[۵۳] از مهمترین تغییرات اپی‌ژنتیکی، متیلاسیون و دمتیلاسیون لیزین در جایگاه‌های ٤، ۹ و ۲۷ در هیستون شماره ۳ می‌باشد.

نواحی تقویت‌کننده‌ی رونویسی ژن‌های فعال، غنی از هیستون شماره ۳ یک بار متیله در جایگاه لیزین ٤ (H3K4) است. در طول فرایند تمایز آدیپوسیت‌های قهوه‌ای، متیلاسیون H3K4 در نواحی تقویت‌کننده و پروموتر ژن‌های

i -Homeobox

ii - β-adrenergic
iii -Sirtuin 1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

ترموژنیک از جمله UCP1 توسط هیستون متیل ترنسفراز MLL3 و پارالوگ آن، MLL4 انجام می‌شود. متیلاسیون در این نواحی سبب آماده سازی زمینه برای فعالیت کواکتیواتور CBP/p300 که دارای فعالیت هیستون استیل ترانسفرازی (داستیله کردن H3K27ac) است، شده و در نهایت ساختار فضایی در این نواحی برای انجام رونویسی مهیا می‌شود.[۵۴] مطالعه لی[i] و همکاران نشان داد، کاهش MLL3 در موش باعث ایجاد تغییرات بیان ژن در هر دو بافت چربی سفید و قهوه‌ای می‌شود؛ به‌طوری‌که با کاهش بیان ژن‌های ترموژنیک در WAT و افزایش بیان آن‌ها در BAT، این موش‌ها وزن بدن کمتر، بهبود تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین و افزایش مصرف انرژی را نشان می‌دهند. مقایسه دو بافت چربی سفید و قهوه‌ای بین موش‌های فاقد MLL3 و موش‌های طبیعی نشان داد که بیان ۷۲ ژن در بافت سفید و ۵۶۳ ژن در بافت قهوه‌ای دستخوش تغییر شده است. چهل و شش درصد از ۵۶۳ ژن در جنبه‌های مختلف متابولیسم نقش داشته و نشان‌دهنده‌ی نقش بالقوه متیلاسیون MLL3 در آدیپوژنز و تنظیم متابولیسم می‌باشد.[۵۵]

حذف گروه‌های متیل از H3K4 یک یا دو بار متیله شده توسط دمتیلاز اختصاصی لیزین ۱ (Lsd1) در تعامل با مولکول‌های مختلف، نتایج متفاوتی را ایجاد می‌کند. Lsd1 از طریق تعامل مستقیم با Zfp516 به پروموتر ژن‌های BAT متصل شده و به آغاز رونویسی کمک می‌کند.[۵۶] از سوی دیگر، Lsd1 از طریق تعامل با PRDM16 و دمتیله کردن H3K4me1/2 در پروموترهای ژن‌های اختصاصی BAT باعث مهار بیان آن‌ها می‌گردد.[۵۷]

حضور هیستون شماره ۳ با دو یا سه گروه متیل در جایگاه لیزین ۹ (H3K9) برای بیان ژن‌های ترموژنیک و تولید بافت بژ ضروری است. هیستون متیل ترانسفراز۱ (EHMT1) به همراه PRDM16 ترکیب پیچیده‌ای تشکیل می‌دهد که باعث متیله شدن H3K9 می‌شود. EHMT1 باعث پایداری PRDM16 شده و تولید UCP1 را افزایش می‌دهد و حذف این ژن باعث مقاومت به انسولین و چاقی در موش می‌شود.[۵۸،۵۹]

حذف گروه‌های متیل از H3K9 یک یا دو بار متیله توسط دمتیلاز لیزین ۳a (JMJD1A[ii]) صورت می‌گیرد و به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های بیان ژن‌های ترموژنیک شناخته می‌شود. با قرار گرفتن در معرض سرما، JMJD1A توسط PKA فسفریله شده و با برداشتن گروه‌های متیل از H3K9me2 و ایجاد کروماتین باز روی ژن‌های ترموژنیک از جمله ژن UCP-1 در بافت چربی سفید زیرجلدی، باعث تداوم بیان آن و سازگاری با سرما می‌شود.[۵۷،۶۰]

مسئولیت دمتیلاسیون هیستون شماره ۳ با سه گروه متیل در جایگاه لیزین ۲۷ (H3K27me3) را دو آنزیم هیستون دمتیلاز Jmjd3 و Utx[iii] به عهده دارند. حذف Jmjd3 یا مهار شیمیایی فعالیت آنزیمی آن منجر به کاهش بیان Ucp1 می‌شود.[۶۱] Utx نیز که در تماس با سرما و در طول تمایز بافت چربی قهوه‌ای افزایش می‌یابد، باعث کاهش حضور فرم متیله H3K27 (H3K27me3) و همچنین باعث استیله شدن آن در ناحیه تقویت‌کننده‌ی رونویسی و منطقه‌ی شروع رونویسی ژن Ucp1 شده و به این ترتیب موجب افزایش بیان آن می‌شود.[۶۰] هماهنگی بین فعال‌سازی هیستون دمتیلازهای اختصاصی لیزین (KDM6b و KDM6a) و مهار HDAC1، ژن‌های آدیپوسیت قهوه‌ای را فعال می‌کند و مانع از بروز چاقی می‌گردد.[۶۲]

مطالعه برونمر[iv] و همکاران نشان داد دمتیلاسیون H3K27me3 در مراحل آخر آدیپوژنز قهوه‌ای لازم ولی ناکافی است در حالی‌که تجمع H3K4me1 روی ژن‌های ترموژنیک گام کلیدی برای فعال‌سازی آن‌ها به شمار می‌رود.[۶۳]

میکرو RNA های غیر کد کننده: میکرو RNA یک نوع RNA غیر کدکننده است که با مهار فرایند ترجمه و در نتیجه عدم تولید پروتئین، در تنظیم رونویسی و بیان ژن شرکت می کند.[۶۹] چندین miRNA وجود دارد که باعث فعال یا مهار شدن روند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید می‌شوند (جدول ۲). به عنوان مثال miR-196a، miR-26 و miR-30 به عنوان تنظیم‌کننده‌های مثبت و miR-155، miR-133، miR-27b و miR34 به عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی شناخته شده‌اند.[۶۴] برخی از این میکرو RNA ها از جمله miR-133، miR-193b و miR-365 توانایی تنظیم منفی دامنه ی فعالیت PRDM16 دارند.[۶۵] miR-93 با تأثیر بر پیش‌سازهای چربی از طریق مدولاسیون sirtuin 7 به عنوان یک تنظیم کننده‌ی منفی آدیپوژنز شناخته می‌شود.[۴۶]

i- Lee
ii - Jumonji Domain-Containing Protein 1A

iii -ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat on chromosome X
iv- Brunmeir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

جدول ۲- میکرو RNA هایی که تاثیرات اپی‌ژنتیکی در پدیده قهوه‌ای شدن دارند

	اثر تنظیمی*	مکانیسم اثر	منبع
miR-196a	مثبت	مهار بیان HoxC8 (HoxC8 باعث کاهش بیان C/EBP-β می‌شود)	٦٤
miR-328	مثبت	افزایش بیان UCP1 و C/EBP-β	٦٤
miR-378	اثر مثبت بر BAT ومنفی بر بژ	سرکوب فعالیت PDE1β † و RIP140	٦٥
miR-155	منفی	کاهش بیان C/EBP-β	٦٥
miR-26a	مثبت	افزایش تولید آن در اثر سرما و مهار Adam17 که یک فاکتور ضد قهوه‌ای شدن است.	٦٤
miR-27b	منفی	اخلال در بیان گیرنده FGF21 (FGF21 باعث افزایش بیان Sirt1 و داستیلاسیون PGC1α می‌شود)	٦٤
miR30b/c	مثبت	سرکوب فعالیت RIP140 و افزایش بیان Cidea و UCP1	٦٤
miR32	مثبت	یک تقویت‌کننده قوی و اختصاصی BAT	٦٤
miR34	منفی	کاهش فعالیت Sirt1 و FGF21 در موش	٦٤
miR-193b و miR-365 و miR-133	منفی	کاهش دامنه فعالیت PRDM16	٦٥
miR-455	مثبت	فعال کردن AMPKα1 از طریق HIF1AN و افزایش بیان و سرکوب فعالیت دو مهار کننده آدیپوژنز RUNX1T1 و Necdin	٦٥
miR-93	منفی	مدولاسیون sirtuin 7	٤٦
BATE1 و Blinc1 (میکرو RNAهای طویل)	مثبت	تولید پروتئین‌های هسته‌ای که بر فعال شدن ژن‌های ترموژنیک تاثیر می‌گذارند	٤٦

*منظور از اثر تنظیمی مثبت، توسعه روند قهوه‌ای شدن و اثر تنظیمی منفی به معنای مهار آن می‌باشد. †β1 phosphodiesterase

عوامل محیطی القا کننده‌ی مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی بیوسنتز آدیپوسیت‌های بژ و پدیده قهوه‌ای شدن

شناخت عوامل القا کننده پدیده‌ی قهوه‌ای شدن یا فعال شدن سلول‌های چربی قهوه‌ای به سرعت در حال رشد است. مهمترین عوامل محیطی شناخته شده سرما، فعالیت فیزیکی و مواد غذایی هستند. عوامل فیزیولوژیک همچون هورمون‌های تیروئیدی، آیریزین، اسیدهای صفراوی، VEGF[i]، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF-21)، پروستاگلاندین‌ها و همچنین برخی مولکول‌های دارویی مانند آگونیست‌های بتا-آدرنرژیک و آگونیست‌های PPARγ نیز در این فرایند، موثر شناخته شده‌اند.[٦٦]

سرما: کاهش دما القا کننده‌ی اولیه آدیپوسیت بژ است؛ این اثر عمدتا از طریق تحریک سیستم اعصاب سمپاتیک به‌دست می‌آید. سرما باعث آزاد شدن بیشتر کاته‌کولامین‌ها توسط سیستم عصبی شده و ترموژنز را از طریق فعال‌سازی پروتئین‌کیناز A (PKA) و مسیرهای MAPK p-38 [ii] و به دنبال آن فعال شدن UCP1 و فسفریلاسیون فاکتورهای خاص PGC-1α، CREB [iii]، ATF2[iv]، تحریک می‌کند. سرما به‌عنوان القاکننده‌ی تمایز سلول‌های بژ، هم بر روی پیش‌سازهای سلول‌های چربی و هم بر سلول‌های بالغ در فرایند قهوه‌ای شدن اثر می‌گذارد.[٤٤] بارتل[v] و همکاران در یک مدل موشی نشان دادند که القاء پدیده قهوه‌ای شدن با قرار گرفتن کوتاه‌مدت در معرض سرما باعث کاهش شدید چربی خون بالا و مقاومت به انسولین می‌شود.[٦٧]

با قرار گرفتن در معرض محرک‌های محیطی مانند سرما، هیپوتالاموس که مرکز کنترل سیستم اعصاب سمپاتیک (SNS[vi]) در مغز می‌باشد، تحریک شده و موجب ترشح کاته‌کولامین نوراپی‌نفرین از پایانه‌های عصبی در بافت چربی می‌شود. با اتصال نوراپی‌نفرین به گیرنده‌های β-آدرنرژیک، پروتئین G فعال شده و با پیوستن به آدنیل‌سیکلاز منجر به تولید AMP حلقوی (cAMP) می‌گردد. cAMP با اتصال به زیرواحد تنظیمی پروتئین‌کیناز A که واسطه به راه افتادن آبشارهای فسفریلاسیون است، آن را به فرم فعال درآورده که به نوبه‌ی خود منجر به فعال شدن فاکتور رونویسی CREB و به دنبال آن فعال شدن MAPK می‌گردد. MAPK با فسفریله و فعال کردن فاکتور رونویسی ATF2 و PGC1-α، باعث القای رونویسی در نواحی پایین‌دست ژن‌های ترموژنیک از جمله UCP1 می‌شود. همچنین ATF2

i -Vascular Endothelial Growth Factor
ii- p38 mitogenactivated protein kinases
iii -cAMP response element-binding protei
iv -activating transcription factor 2
v -Bartelt
vi- Sympathetic nervous system

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

باعث افزایش رونویسی PGC1-α نیز می‌گردد. PGC1-α از طریق تعامل با PPARγ/α و گیرنده‌های رتینوئید X (RXR)[i] به DNA متصل می‌شود. از سوی دیگر، CREB مستقیما به توالی هدف خود در پروموتر ژن UCP1 متصل شده و بیان ژن را افزایش می‌دهد.[۶۷]

فعالیت فیزیکی: انواع ورزش‌ها می‌تواند مصرف کالری را از طریق فرایند قهوه‌ای شدن افزایش دهد. واسطه اصلی این فرایند PGC-1α است که بر میوژنز، بیوژنز میتوکندری و فسفوریلاسیون اکسیداتیو تأثیر می‌گذارد.[۶۹،۷۰] آیریزین یک میوکاین وابسته به PGC-1α است که بیان پروتئین غشایی FNDC5 [ii] را تحریک می‌کند. این پروتئین در پاسخ به ورزش شکسته شده و آیریزین تولید می‌شود. با ورود آیریزین به جریان خون و فعال کردن مسیر AMPK، مصرف انرژی در بافت چربی زیرجلدی افزایش می‌یابد.[۷۱] آیریزین با اثر بر روی آدیپوسیت‌های اولیه باعث بروز پدیده‌ی قهوه‌ای شدن WAT می‌شود و بیان ژن ترموژنیک در آدیپوسیت‌های بالغ را نیز القا می‌کند.[۷۲] تحریک PPAR-α با سطح بیان بالای ژن آیریزین همراه است. همچنین، آیریزین برای حداکثر سازی ترموژنز با استفاده از PGC1-α باعث افزایش بیان UCP1 می‌شود که یک ژن هدف برای PPAR-α به‌شمار می‌رود.[۷۳]

جدول شماره ۳ مواد غذایی موثر بر هموستاز انرژی و فرایند قهوه‌ای شدن که مکانیسم مولکولی تعریف شده‌ای برای عملکرد آن‌ها وجود دارد، را نشان می‌دهد. همچنین، جهت دریافت اطلاعات بیشتر در خصوص فاکتورهای موثر در فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، مطالعه منبع ۱۳ توصیه می‌شود.

جدول ۳- مواد غذایی موثر بر هموستاز انرژی و فرایند قهوه‌ای شدن

ماده غذایی		مکانیسم اثر
پودر صدف گوش ماهی (scallopshells)	محصول دریایی خوراکی در ژاپن	تحریک قهوه‌ای شدن با کاهش توده‌ی چربی بدن و همچنین افزایش لیپولیز در بافت چربی سفید و بیان پروتئین UCP1.[۷۴،۷۵]
لوتئولین Luteolin	نوعی از فلاونوئیدهای گیاهی	تاثیر بر مسیر سیگنال‌دهی AMPK/PGC1-α و افزایش بیان ژن‌های ترموژنیک (مانند UCP1، PGC1-a، PPAR-α و غیره) در سلول‌های چربی سفید و بروز پدیده‌ی قهوه‌ای شدن.[۷۵]
اسیدآمینه متیونین		محدودیت آن باعث افزایش تحریک سیستم عصبی بافت چربی و افزایش بیان UCP1 و در نتیجه افزایش مصرف انرژی می‌شود.[۷۶]
اسیدآمینه سیترولین		قرار دادن موش‌های لاغر و موش‌هایی که با رژیم غذایی چاق شدند، در معرض سیترولین باعث افزایش بیان ژن‌های UCP1، PPAR-α و PGC1-α در WAT شده و منجر به افزایش ترموژنز همراه با کاهش حجم چربی بدن می‌شود.[۷۷]
فوکوزانتین (Fucoxanthin)	کاروتینوئید رایج در جلبک دریایی خوراکی	افزایش بیان UCP1 در سلول‌های چربی سفید از طریق بیان β-3AR.[۷۸]
کپسایسین (Capsaicin)	ماده ی فعال فلفل تند	کپسایسین با فعال کردن کانال TRPV1 *، Ca^{2+} داخل سلولی افزایش داده و با تحریک داستیلاسیون PPARγ توسط SIRT1 و ایجاد موازنه در تعامل PRDM16-PPARγ، باعث رونویسی UCP1 می‌شود.[۷۹]
رزوراترول (Resveratrol)	عامل آنتی‌اکسیدان شناخته شده در انواع توت‌ها و انگور قرمز	افزایش بیان PGC1-α [۸۰-۸۲] افزایش SIRT1 و فعال نمودن PPARγ و در نتیجه اگرچه مکانیسم اثر آن به‌طور دقیق مشخص نشده ولی روند قهوه‌ای شدن را تقویت می‌کند.[۸۲،۸۳]
روغن زیتون		تحریک ترشح کاته‌کولامین، افزایش مصرف اکسیژن در تمام بدن و افزایش UCP1 در WAT.[۸۴،۸۵،۸۵]
نارینجنین (Naringenin)	فلاونوئید رایج مرکبات	تحریک بیان PPARγ و در انسان دارای اثر افزایشی وابسته به دوز بر UCP1 و SIRT1.[۸۶،۸۷]
بربرین (Berberine)	آلکالوئید گیاهی	فعال کردن فرایند قهوه‌ای شدن از مسیر سیگنال‌دهی AMPK/ PGC1-α در موش.[۸۸]
آرتپیلین C (Artepillin C)	ماده شیمیایی موجود در صمغ برخی گیاهان	ایجاد آدیپوسیت‌های قهوه‌ای در سلول‌های چربی کشاله ران در موش از طریق فعال کردن PPAR-γ و تثبیت PRDM16 تحت تاثیر مسیر سیگنال‌دهی β3-adrenergic.[۸۹]
نیترات	یون چند اتمی ضروری برای رشد گیاهان (فراوان در سبزیجاتی مانند کاهو و اسفناج)	افزایش بیان UCP1 و PGC-1α در بافت چربی سفید انسان با افزایش NO و فعال کردن مسیر سیگنالینگ cGMP [۱۴]

* کانال TRPV (transient receptor potential vanilloid)، یک کانال کلسیمی واقع در غشای نورون‌های اعصاب اولیه در سراسر بدن است که جریان کلسیم به داخل سلول را کنترل می کند. این کانال کلسیمی می تواند سیستم SNS بدن را فعال کرده و منجر به فعال شدن سازو کارهای اپی‌ژنتیکی شود؛ هرچند مکانیسم دقیق این فعال سازی هنوز مشخص نشده است.[۶۸]

i- retinoid X receptors
ii- fibronectin type III domain-containing protein 5

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

بحث

مشاهدات نشان می‌دهد که انسان در صد سال گذشته چاق‌تر شده است در حالی‌که صد سال زمانی کافی برای اعمال گزینش طبیعی و تغییر ژن‌ها نیست. دانشمندان این گونه تغییرات (افزایش قد، وزن و طول عمر) را پاسخ رشد و نموی جاندار به تغییرات محیطی می دانند. مهمترین تغییر محیطی برای انسان تغییر در میزان دسترسی به غذا و مراقبت بهداشتی است. این تغییرات، در شرایطی که موجب تغییر ژن‌ها نشده‌اند، اثر خود را با واسطه‌ی مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک اعمال نموده‌اند.[۹۳-۹۰] بنابراین، انتظار می‌رود با شناسایی این مکانیسم‌ها و به کارگیری آن‌ها در جهت دلخواه، بتوانیم به تغییرات ناخواسته چیره شویم.

سلول‌های چربی قهوه‌ای و بژ قادرند انرژی را به شکل گرما هدر دهند و انتظار می رود بر توازن انرژی و وزن بدن انسان اثرگذار بوده و افزایش مقدار یا فعالیت آن‌ها در مقابله با چاقی و عوارض متابولیک موثر باشد. از این رو، فرایند قهوه‌ای شدن به یک هدف بالقوه جدید برای درمان چاقی تبدیل شده است؛ کاربردی که ناشی از "القاء پذیری" این فرایند می‌باشد.[۱۴] عواملی که قادر به القاء فرایند باشند به عنوان عوامل بالقوه درمان چاقی و عوارض همراه آن در نظر گرفته می‌شوند.

در حال حاضر شناخته شده‌ترین عوامل محیطی القاء کننده‌ی قهوه‌ای شدن؛ سرمای مزمن، ورزش و آگونیست‌های تنظیم کننده‌های اصلی فرایند آدیپوژنز هستند.[۱۳،۶۶] هرچند که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی معرفی شده برای اثر این عوامل به‌طور عمده بر اساس نتایج مطالعه بر روی جوندگان و انواع سلول‌های کشت داده شده تعریف و شناسایی شده است، لیکن شواهدی در تایید موثر بودن و نحوه‌ی اثرگذاری مشابه در انسان نیز موجود می‌باشد.

از جمله شواهد بالینی برای اثر سرما مطالعه‌ی کوندرونیکلا[i] و همکاران است که با بررسی اثر سرما ($19^{\circ}C$ و کاهش دما تا $1^{\circ}C$ هر ۳۰ دقیقه برای ۵ تا ۸ ساعت) بر روی دو گروه از مردان دارا و فاقد مقادیر قابل توجه BAT، نشان دادند که مصرف انرژی در حال استراحت، حساسیت به انسولین و اکسیداسیون پلاسمایی گلوکز تنها در مردان دارای مقادیر قابل اندازه گیری BAT به صورت معناداری افزایش یافت که با افزایش مقادیر پروتئین UCP1 همراه بود.[۹۴] همین گروه در سال ۲۰۱۶ با مطالعه‌ی مردان چاق یا دارای اضافه وزن در شرایط تحمل دمای ۱۸ درجه برای ۵ تا ۸ ساعت و مطالعه‌ی متابولیسم چربی در بافت های BAT و WAT و مقایسه آن‌ها دریافتند که تنظیم افزایشی بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی‌ها، پس از مواجهه با سرما، تنها در BAT رخ داده است.[۹۵]

هرچند قهوه‌ای شدن WAT و افزایش بیان ژن‌های دخیل در بیوژنز میتوکندری به‌دنبال ورزش در موش‌ها مشاهده شده است[۹۶] لیکن نتایج در انسان ضد و نقیض بوده وآنچه که در مطالعات مختلف تأیید شده است، افزایش فاکتور FGF21 و متعاقب آن، افزایش فعالیت BAT می‌باشد.[۹۶،۹۷] نتایج متناقض انسانی می‌تواند ناشی از تفاوت در سن، جنس، پارامترهای آنتروپومتریک و وضعیت سلامتی متفاوت در شرکت‌کنندگان در مطالعات مختلف باشد که از میان برداشتن این اثرات، بررسی جمعیت‌های بزرگتر را طلب می‌کند.

آگونیست‌های تنظیم کننده‌های اصلی فرایند آدیپوژنز از دیگر عوامل مورد توجه برای افزایش فعالیت BAT هستند که نقش آن‌ها در مطالعات متعدد بر روی جوندگان و خطوط سلول انسانی نشان داده شده است. در یک آزمون بالینی سایپس[ii] و همکاران نشان داده‌اند که مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم mirabegron خوراکی، به عنوان یک آگونیست بتاآدرنرژیک، در مردان موجب افزایش معنادار در متابولیسم و ترموژنز BAT در مقایسه با مصرف دارونما گردید.[۹۸]

نتیجه‌گیری و پیشنهادات

در سال های اخیر اطلاعات قابل توجهی درباره‌ی متابولیسم انواع بافت چربی، روند قهوه‌ای شدن و عوامل تنظیم کننده‌ی آن به‌دست آمده است، لیکن برای طراحی پروتکل‌های درمانی و طراحی دارو همچنان نیازمند دریافت جزئیات بیشتر درباره‌ی پایایی پاسخ‌ها و اثرات جانبی درازمدت احتمالی می‌باشیم. از جمله مواردی که نیاز به بررسی دقیق دارد، تبیین دقیق تاثیر افزایش پروتئین UCP-1 بر دمای بدن، سطوح رادیکال‌های آزاد و میزان متابولیک سلولی است.[۹۹] با توجه به محدودیت دسترسی به تعداد کافی از سلول‌های BAT و بژ انسانی، برای بررسی مداخلات دارویی و ژنتیکی، کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی به صورت ex-vivo از جمله نسل جدیدتر

i- Chondronikola

ii- Cypess

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

مطالعات در این زمینه است.[۱۰۰] سلول‌های بنیادی جنینی انسان مشتق از نیاياخته‌های مزانشیمی می‌توانند ازطریق انتقال ناقلین[i] حاوی ژن‌های کدکننده عوامل تنظیمی (مانند ویروس‌های نوترکیب) و یا قرار گرفتن در معرض آگونیست‌های عوامل تنظیمی، به آدیپوسیت‌ها تمایز یابند.[۹۱،۱۰۰]

از دیگر رویکردهایی که برای مطالعات بعدی پیش‌بینی می‌شود، شناسایی و حذف اثرات نامطلوب آگونیست‌ها، به‌عنوان ریزمولکول‌ها، بر روی سیستم قلبی‌عروقی یا بافت‌های عصبی است. داروهای نانوذره‌ای که به‌صورت اختصاصی سلول‌های چربی را هدف قرار می‌دهند و بنابراین با تجمع ناخواسته‌ی دارو در سایر بافت‌ها همراه نیستند، از دیگر موارد نوین و جذاب در زمینه‌ی کنترل و درمان چاقی و مقاومت به انسولین می‌باشد.[۹۲]

در نهایت برای تعمیم یافته‌های آزمایشگاهی و نتایج آزمون‌های حیوانی به انسان، در آینده نیازمند طراحی کارآزمایی‌های بالینی با ملحوظ داشتن جنس، نژاد و قومیت و طیف سنی گسترده هستیم.[۹۳]

کسب دانش فراگیر درباره‌ی فرایند ترموژنیک و شناسایی دقیق نتایج مداخلات مولکولی در این فرایند، می‌تواند ما را در به‌دست گرفتن کنترل این اندام توانا سازد و در عین تامین سهولت و امنیت، به ما امکان مداخله دارویی نوین علیه چاقی و بیماری‌های وابسته را اعطاء نماید.

i-Vector

References

1. Leowattana W. Obesity and acute cardiovascular events. European Journal of Preventive Cardiology 2018; 25: 618-20.
2. Rahmani A, Sayehmiri K, Asadollahi K, Sarokhani D, Islami F, Sarokhani M. Investigation of the Prevalence of Obesity in Iran: a Systematic Review and Meta-Analysis Study. Acta Med Iran 2015; 53: 596-607.
3. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. Ann Nutr Metab 2015; 66: 7-12.
4. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA 2014; 311: 74-86.
5. Matsushita K, Dzau VJ. Mesenchymal stem cells in obesity: insights for translational applications. Lab Invest 2017; 97: 1158-66.
6. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. Front Endocrinol (Lausanne) 2016; 7: 30.
7. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. Nat Rev Mol Cell Biol 2016; 17: 691-702.
8. Berry R, Rodeheffer MS, Rosen CJ, Horowitz MC. Adipose Tissue Residing Progenitors (Adipocyte Lineage Progenitors and Adipose Derived Stem Cells (ADSC). Curr Mol Biol Rep 2015; 1: 101-9.
9. Keipert, S. and M. Jastroch. Brite/beige fat and UCP1 - is it thermogenesis? Biochim Biophys Acta 2014; 1837: 1075-82.
10. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. Nat Med 2013; 19: 1252-63.
11. Hull D. The Function of Brown Adipose Tissue in the Newborn. Biochemical Soc Trans 1976; 4: 226-8.
12. van den Dungen MW, Murk AJ, Kok DE, Steegenga WT. Comprehensive DNA Methylation and Gene Expression Profiling in Differentiating Human Adipocytes. J Cell Biochem 2016; 117: 2707-18.
13. Varzandi T, Jeddi S, Haeri Rohani SA, Ghasemi A. The Importance of Nitrate-nitrite-nitric Oxide Pathway on Browning of White-Adipose Tissue in Diabetes and Obesity: A Review. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2019; 19: 290-304.[Farsi]
14. Ishibashi J, Seale P. Beige Can Be Slimming. Science 2010; 328: 1113-4.
15. McGown C, Birerdinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. Clin Liver Dis 2014; 18: 41-58.
16. Lass A, Zimmermann R, Oberer M, Zechner R. Lipolysis - a highly regulated multi-enzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores. Prog Lipid Res 2011; 50: 14-27.
17. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. J Clin Invest 2011; 121: 96-105.
18. Chu DT, Gawronska-Kozak B. Brown and brite adipocytes: Same function, but different origin and response. Biochimie 2017; 138: 102-5.
19. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, Zeng X, Roh HC, Kong X, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. Cell Metab 2014; 19: 810-20.
20. Sambeat A, Gulyaeva O, Dempersmier J, Sul HS. Epigenetic Regulation of the Thermogenic Adipose Program. Trends Endocrinol Metab 2017; 28: 19-31.
21. Guo L, Li X, Tang QQ. Transcriptional regulation of adipocyte differentiation: a central role for CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) β. J Biol Chem 2015; 290: 755-61.
22. Moseti D, Regassa A, Kim WK. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. Int J Mol Sci 2016; 755-61.
23. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPARγ2, a lipid-activated transcription factor. Cell 1994; 79: 1147-56.
24. Kajimura S. Promoting brown and beige adipocyte biogenesis through the PRDM16 pathway. Int J Obes Suppl 2015; 5: S11-4.
25. Xiao XH, Qi XY, Wang YD, Ran L, Yang J, Zhang HL, et al. Zinc alpha2 glycoprotein promotes browning in adipocytes. Biochem Biophys Res Commun, 2018; 496: 287-93.
26. Kalinovich AV, de Jong JM, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. Biochimie 2017; 134: 127-37.
27. Ignotz RA, Massagué J. Type beta transforming growth factor controls the adipogenic differentiation of 3T3 fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82: 8530-4.
28. Zhou S, Eid K, Glowacki J. Cooperation between TGF-beta and Wnt pathways during chondrocyte and

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

adipocyte differentiation of human marrow stromal cells. J Bone Miner Res 2004; 19: 463-70.
29. Pervin S, Singh V, Tucker A, Collazo J, Singh R. Modulation of transforming growth factor-beta/follistatin signaling and white adipose browning: therapeutic implications for obesity related disorders. Horm Mol Biol Clin Investig 2017; 31(2).
30. Alfares MN, Perks CM, Hamilton-Shield JP, Holly JMP. Insulin-like growth factor II (IGF-II) in adipocyte regulation: depot-specific actions suggest a potential role limiting excess visceral adiposity. Am J Physiol Endocrinol Metab 2018; 315: 1098-107.
31. Emont MP, Kim DI, Wu J. Development, activation, and therapeutic potential of thermogenic adipocytes. Biochim Biophys Acta 2018; 1864: 13-9.
32. Nishimoto Y, Tamori Y. CIDE Family-Mediated Unique Lipid Droplet Morphology in White Adipose Tissue and Brown Adipose Tissue Determines the Adipocyte Energy Metabolism. J Atheroscler Thromb 2017; 24: 989-98.
33. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7: 885-96.
34. Imai T, Takakuwa R, Marchand S, Dentz E, Bornert JM, Messaddeq N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 4543-7.
35. Emont MP, Kim DI, Wu J. Development, activation, and therapeutic potential of thermogenic adipocytes. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2018; 1864: 13-9.
36. James AW. Review of Signaling Pathways Governing MSC Osteogenic and Adipogenic Differentiation. Scientifica (Cairo) 2013; 2013: 684736.
37. Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Pepper MS. Adipocyte and adipogenesis. Eur J Cell Biol 2013; 92: 229-36.
38. Gill JA, MA La Merrill. An emerging role for epigenetic regulation of Pgc-1α expression in environmentally stimulated brown adipose thermogenesis. Environ Epigenet 2017; 3: dvx009.
39. Martinez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalinske KL. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. Adv Nutr 2014; 5: 71-81.
40. Shore A, Karamitri A, Kemp P, Speakman JR, Lomax MA. Role of Ucp1 enhancer methylation and chromatin remodelling in the control of Ucp1 expression in murine adipose tissue. Diabetologia 2010; 53: 1164-73.
41. Tang QQ, Otto TC, Lane MD. Mitotic clonal expansion: a synchronous process required for adipogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100:44-9.
42. Milagro FI, Campión J, Cordero P, Goyenechea E, Gómez-Uriz AM, Abete I, et al. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. FASEB J 2011; 25: 1378-89.
43. Kiskinis E, Hallberg M, Christian M, Olofsson M, Dilworth SM, White R, et al. RIP140 directs histone and DNA methylation to silence Ucp1 expression in white adipocytes. EMBO J 2007; 26: 4831-40.
44. Biggar Y, Storey KB. Global DNA modifications suppress transcription in brown adipose tissue during hibernation. Cryobiology 2014; 69: 333-8.
45. Lim YC, Chia SY, Jin S, Han W, Ding C, Sun L. Dynamic DNA methylation landscape defines brown and white cell specificity during adipogenesis. Mol Metab 2016; 5: 1033-41.
46. Lizcano F, Vargas D. Biology of Beige Adipocyte and Possible Therapy for Type 2 Diabetes and Obesity. Int J Endocrinol 2016; 2016: 9542061.
47. Jin Q, Wang C, Kuang X, Feng X, Sartorelli V, Ying H, et al. Gcn5 and PCAF regulate PPARgamma and Prdm16 expression to facilitate brown adipogenesis. Mol Cell Biol 2014; 34: 3746-53.
48. Nagano G, Ohno H, Oki K, Kobuke K, Shiwa T, Yoneda M, et al. Activation of classical brown adipocytes in the adult human perirenal depot is highly correlated with PRDM16-EHMT1 complex expression. PLoS One 2015; 10: e0122584.
49. Galmozzi A, Mitro N, Ferrari A, Gers E, Gilardi F, Godio C, et al. Inhibition of class I histone deacetylases unveils a mitochondrial signature and enhances oxidative metabolism in skeletal muscle and adipose tissue. Diabetes 2013; 62: 732-42.
50. Li F, Wu R, Cui X, Zha L, Yu L, Shi H, et al. Histone Deacetylase 1 (HDAC1) Negatively Regulates Thermogenic Program in Brown Adipocytes via Coordinated Regulation of Histone H3 Lysine 27 (H3K27) Deacetylation and Methylation. J Biol Chem 2016; 291: 4523-36.
51. Chatterjee TK, Basford JE, Knoll E, Tong WS, Blanco V, Blomkalns AL, et al. HDAC9 knockout mice are protected from adipose tissue dysfunction and systemic metabolic disease during high-fat feeding. Diabetes 2014; 63: 176-87.
52. Boutant M, Joffraud M, Kulkarni SS, García-Casarrubios E, García-Roves PM, Ratajczak J, et al. SIRT1 enhances glucose tolerance by potentiating brown adipose tissue function. Mol Metab 2015; 4: 118-31.
53. Chase K, Sharma RP. Epigenetic developmental programs and adipogenesis: implications for psychotropic induced obesity. Epigenetics 2013; 8: 1133-40.
54. Gulyaeva O, Dempersmier J, Sul HS. Genetic and epigenetic control of adipose development. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2019; 1864: 3-12.
55. Lee J, Saha PK, Yang QH, Lee S, Park JY, Suh Y, et al. Targeted inactivation of MLL3 histone H3-Lys-4 methyltransferase activity in the mouse reveals vital roles for MLL3 in adipogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 19229-34.
56. Sambeat A, Gulyaeva O, Dempersmier J, Tharp KM, Stahl A, Paul SM, et al., LSD1 Interacts with Zfp516 to Promote UCP1 Transcription and Brown Fat Program. Cell Rep 2016; 15: 2536-49.
57. Peng X, Zhang Q, Liao C, Han W, Xu F. Epigenomic Control of Thermogenic Adipocyte Differentiation and Function. Int J Mol Sci 2018; 19. pii: E1793.
58. Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, Sharp LZ, Kajimura S. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex. Nature 2013; 504: 163-7.
59. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPARγ agonists Induce a White-to-Brown Fat Conversion through Stabilization of PRDM16 Protein. Cell Metab 2012; 15: 395-404.
60. Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, et al. Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. Nat Commun 2018; 9: 1566.
61. Pan D, Huang L, Zhu LJ, Zou T, Ou J, Zhou W, et al. Jmjd3-Mediated H3K27me3 Dynamics Orchestrate Brown Fat Development and Regulate White Fat Plasticity. Developmental. Dev Cell 2015; 35: 568-83.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

62. Zha L, Li F, Wu R, Artinian L, Rehder V, Yu L, et al. The Histone Demethylase UTX Promotes Brown Adipocyte Thermogenic Program Via Coordinated Regulation of H3K27 Demethylation and Acetylation. J Biol Chem 2015; 290: 25151-63.
63. Brunmeir R, Wu J, Peng X, Kim SY, Julien SG, Zhang Q, Xie W, et al. Comparative Transcriptomic and Epigenomic Analyses Reveal New Regulators of Murine Brown Adipogenesis. PLoS Genet 2016; 12: e1006474.
64. Goody D, Pfeifer A. MicroRNAs in brown and beige fat. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2019; 1864: 29-36.
65. Chen Y, Pan R, and Pfeifer A. Regulation of brown and beige fat by microRNAs. Pharmacol Ther 2017; 170: 1-7.
66. Vargas-Castillo A, Fuentes-Romero R, Rodriguez-Lopez LA, Torres N, Tovar AR. Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning A New Approach to the Treatment of Obesity? Arch Med Res 2017; 48: 401-13.
67. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. Nat Med 2011; 17: 200-5.
68. Okla M, Kim J, Koehler K, Chung S. Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis. Adv Nutr 2017; 8: 473-83.
69. Luo Z, Ma L, Zhao Z, He H, Yang D, Feng X, et al. TRPV1 activation improves exercise endurance and energy metabolism through PGC-1alpha upregulation in mice. Cell Res 2012; 22: 551-64.
70. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, et al. beta-Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic beta-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. Cell Metab 2014; 19: 96-108.
71. Cheng CF, Ku HC4, Lin H. PGC-1alpha as a Pivotal Factor in Lipid and Metabolic Regulation. Int J Mol Sci 2018; 19. pii: E3447.
72. Kiefer FW. Browning and thermogenic programing of adipose tissue. Best Pract Res Clin Endocrinol Meta 2016; 30: 479-85.
73. Liu YC, Hasegawa Y. Reducing effect of feeding powdered scallop shell on the body fat mass of rats. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70: 86-92.
74. Liu YC, Satoh K, Hasegawa Y. Feeding scallop shell powder induces the expression of uncoupling protein 1 (UCP1) in white adipose tissue of rats. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70: 2733-8.
75. Zhang X, Zhang QX, Wang X, Zhang L, Qu W, Bao B, et al. Dietary luteolin activates browning and thermogenesis in mice through an AMPK/PGC1alpha pathway-mediated mechanism. Int J Obes (Lond) 2016; 40: 1841-9.
76. Hasek BE, Stewart LK, Henagan TM, Boudreau A, Lenard NR, Black C, et al. Dietary methionine restriction enhances metabolic flexibility and increases uncoupled respiration in both fed and fasted states. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299: R728-39.
77. Joffin N, Jaubert AM, Bamba J, Barouki R, Noirez P, Forest C. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. Adipocyte 2015; 4: 129-34.
78. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, Undaria pinnatifida, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. Biochem Biophys Res Commun 2005; 332: 392-7.
79. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. Br J Pharmacol 2016; 173: 2369-89.
80. Leiherer A, Mündlein A, Drexel H. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. Vascul Pharmacol 2013; 58: 3-20.
81. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. Cell Metab 2011; 14: 612-22.
82. Alberdi G, Rodríguez VM, Miranda J, Macarulla MT, Churruca I, Portillo MP. Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats. Food Chem 2013; 141: 1530-5.
83. Andrade JM, Frade AC, Guimarães JB, Freitas KM, Lopes MT, Guimarães AL, et al. Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. Eur J Nutr 2014; 53: 1503-10.
84. Oi-Kano Y, Kawada T, Watanabe T, Koyama F, Watanabe K, Senbongi R, et al. Extra virgin olive oil increases uncoupling protein 1 content in brown adipose tissue and enhances noradrenaline and adrenaline secretions in rats. J Nutr Biochem 2007; 18: 685-92.
85. Rodríguez VM, Portillo MP, Picó C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. Am J Clin Nutr 2002; 75: 213-20.
86. Cho KW, Kim YO, Andrade JE, Burgess JR, Kim YC. Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor alpha protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. Eur J Nutr 2011; 50: 81-8.
87. Xue B, Coulter A, Rim JS, Koza RA, Kozak LP. Transcriptional synergy and the regulation of Ucp1 during brown adipocyte induction in white fat depots. Mol Cell Biol 2005; 25: 8311-22.
88. Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. Nat Commun 2014; 5: 5493.
89. Nishikawa S, Aoyama H, Kamiya M, Higuchi J, Kato A, Soga M, et al. Artepillin C, a Typical Brazilian Propolis-Derived Component, Induces Brown-Like Adipocyte Formation in C3H10T1/2 Cells, Primary Inguinal White Adipose Tissue-Derived Adipocytes, and Mice. PLoS One 2016; 11: e0162512.
90. Burger O, Baudisch A, Vaupel JW, Human mortality improvement in evolutionary context. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012; 109: 18210-4.
91. Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D, Tschöp M, Theis F, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. Nat Genet 2016; 48: 497-9.
92. Simeone P, Alberti S, Epigenetic heredity of human height. Physiol Rep 2014; 2. pii: e12047.
93. Osborne A. The role of epigenetics in human evolution. Bioscience Horizons 2017; 10.
94. Chondronikola M, Volpi E, Borsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerback S, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. Diabetes 2014; Diabetes 2014; 63: 4089-99.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

95. Chondronikola M, Volpi E, Borsheim E, Porter C, Saraf MK, Annamalai P, et al. Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans. Cell Metab 2016; 23: 1200–6.
96. Dewal RS, Stanford KI. Effects of exercise on brown and beige adipocytes. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2019; 1864: 71-8.
97. Hanssen MJ, Broeders E, Samms RJ, Vosselman MJ, van der Lans AA, Cheng CC, et al. Serum FGF21 levels are associated with brown adipose tissue activity in humans. Sci Rep 2015; 5: 10275.
98. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elía E, Kessler SH, Kahn PA, et al. Activation of human brown adipose tissue by a β3-adrenergic receptor agonist. Cell Metab 2015; 21: 33-8.
99. Song NJ, Chang SH, Li DY, Villanueva CJ, Park KW. Induction of thermogenic adipocytes: molecular targets and thermogenic small molecules. Exp Mol Med. 2017; 49: e353.
100. Shapira SN, Seale P. Transcriptional Control of Brown and Beige Fat Development and Function. Obesity (Silver Spring) 2019; 27: 13-21.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]

Review Article

Epigenetic Regulation of Thermogenic Adipocytes Differentiation and Program: A New Approach to the Treatment of Obesity

Daneshian Z, Zadeh-vakili A

Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institude for Endocrine Science, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, I.R. Iran

e-mail: azitavakili@endocrine.ac.ir

Received: 19/06/2019 **Accepted**: 28/09/2019

Abstract

Obesity is a condition characterized by excessive accumulation of adipose tissue and plays a conspicuous role in reducing quality of life, and the occurrence of cardiovascular disease, type 2 diabetes and cancer. Adipose tissue is made up of three types of adipocytes, including white, brown and beige. Brown and beige adipocytes are capable of thermogenic activity and can dissipate energy as heat, in response to some environmental stimuli. Beige adipose tissue is derived from white adipose tissue in response to environmental stimuli including cold, a process called browning. More accurate identification of the major transcription regulators and related cascades, i.e. epigenetic mechanisms, activated in response to environmental factors and regulate the browning process and thermogenic function of brown and beige adipocytes, can allow the in vivo control of thermogenic function or its intensity in these cells. Controlling this process, while providing ease and safety, gives the opportunity for new drug therapies for obesity and related illnesses. In this study, while briefly reviewing the process of adipocyte differentiation and providing an introduction on epigenetic mechanisms, and their roles in the browning process, related studies on obesity treatment have been addressed.

Keywords: Epigenetic, Brown adipocytes, Beige adipocyte, Browning, Obesity

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.3.5.9]