مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و سوم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۵۹ ـ ۴۵ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۴۰۰)

مقاله‌ی مروری

RNAهای غیرکدکننده در بافت چربی قهوه‌ای و ترموژنز

دکتر فاطمه کاظمی‌نسب[۱]، لیلا فتح تبار[۲]

۱) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران، ۲) گروه بهداشت و طب ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران، دکتر فاطمه کاظمی نسب؛ e-mail: fkazeminasab@kashanu.ac.ir

چکیده

مقدمه: چاقی با تجمع بیش از حد بافت چربی سفید زیرجلدی و احشایی و هم‌چنین عدم تعادل بین انرژی دریافتی و مصرفی حاصل می‌شود. از آنجا که شیوع چاقی در سراسر جهان رو به افزایش است، روش‌های پیشگیری اهمیت ویژه‌ای یافته‌اند. در راهبردهای ضد چاقی جدید، علاوه بر محدود کردن دریافت انرژی و افزایش مصرف آن؛ هدررفت انرژی به شکل گرما یا ترموژنز مورد توجه می‌باشد. از آنجا که ترموژنز عمدتاً در بافت چربی قهوه‌ای (**BAT**) رخ می‌دهد، شناسایی هرچه بیشتر بافت چربی قهوه‌ای فرصت را برای طراحی مداخله دارویی علیه چاقی، از طریق افزایش مصرف انرژی و گرمازایی، ایجاد می‌کند. شناخت مسیرهای سلولی مولکولی و عوامل تنظیمی، از جمله **RNA**های غیرکدکننده‌ی درگیر در فرایند ترموژنز در بافت چربی قهوه‌ای، راه‌کار کلیدی برای کاربردهای درمانی علیه چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی محسوب می‌شود. **RNA**های غیرکدکننده از جمله **miRNA**ها و **lncRNA**ها تنظیم‌کننده‌های مهم برای فرایندهای زیست‌شناختی هستند. **miRNA**ها یک گروه از **RNA**های کوچک غیرکدکننده هستند که در تنظیم بیان ژن نقش کلیدی ایفا می‌کنند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که **RNA**های غیرکدکننده‌ی اختصاصی **BAT** در تنظیم عملکرد آدیپوژنز قهوه‌ای، قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید (مثل آدیپوژنز بژ) و ترموژنز قهوه‌ای نقش کلیدی دارند. در این مطالعه به بررسی **miRNA**ها و **lncRNA**های مرتبط با ژن‌های درگیر در آدیپوژنز قهوه‌ای و ترموژنز پرداخته شده است. این دسته از **miRNA** و **lncRNA**ها ممکن است در آینده به عنوان نشان‌گرهای زیستی و اهداف درمانی برای پیشگیری و درمان چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی مورد استفاده قرار گیرند.

واژگان کلیدی: RNAهای غیرکدکننده، miRNA، lncRNA، بافت چربی قهوه‌ای، ترموژنز

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۵/۶ـ دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۷/۱۹ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۷/۲۴

مقدمه

شیوع چاقی در سراسر جهان با سرعت نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO[i]) بیشتر از ۱۳ درصد جمعیت بزرگسالان جهان در سال ۲۰۱۶ چاق بوده‌اند.[۱] در یک بررسی سیستماتیک شیوع اضافه وزن در ایران بین ۲۷ تا ۳۸/۵ درصد گزارش شده است.[۲] افراد چاق در معرض خطر ابتلا به بیماری‌هایی از جمله دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم متابولیک هستند.[۲] چاقی در نتیجه عدم تعادل انرژی و افزایش کالری دریافتی نسبت به کالری مصرفی ایجاد می‌شود و با تجمع بیش از حد بافت چربی سفید (WAT[ii])، که به طور عمده در مناطق زیرجلدی و احشایی توزیع می‌شود، پیشرفت می‌کند.[۳] در سال‌های اخیر بافت چربی قهوه‌ای (BAT[iii]) به دلیل عملکرد متابولیکی منحصر به فرد خود، مرکز توجه مراکز تحقیقات متابولیسم قرار گرفته است. BAT انرژی را از طریق فرایندی به نام تنفس جفت نشده با واسطه پروتئین

i - World Health Organization

ii - White adipose tissue
iii- Brown adipose tissue

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

جفت نشده ۱ (UCP1[i])، و در نتیجه‌ی افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید گرما (ترموژنز[ii]) هدر می‌دهد.[۴،۵] در مطالعات حیوانی نشان داده شده است ذخایر چربی سفید می‌تواند تحت شرایط خاص، خصوصیات BAT را دریافت کند. این فرایند قهوه‌ای شدن[iii] یا بژ شدن[iv] نامیده می‌شود و از چاقی و عوارض متابولیکی جلوگیری می‌کند.[۶] مطالعات انجام شده بر روی بافت چربی قهوه‌ای و فرایند ترموژنز فرصتی برای یافتن یک مداخله دارویی برای درمان چاقی؛ با واسطه‌ی هدررفت انرژی در نظر گرفته می‌شود و به همین دلیل در سال‌های اخیر توجه بسیاری از پژوهش‌گران را به خود معطوف کرده است.

فرایندهای مختلف زیست‌شناختی BAT از طریق برخی از عوامل رونویسی[v] و کوفاکتورها، از جمله گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیرپروکسی‌زوم a (PPARa[vi])، PPARy[vii]، CCAAT/پروتئین اتصال‌دهنده تقویت‌کننده β (C/EBPβ[viii])، PRDM16[ix] و PGC1a[x] تنظیم می‌شود.[۷،۸] از طرف دیگر، گروه‌هایی از RNAهای تنظیمی مانند RNA-های غیرکدکننده کوچک (miRNA[xi]) و طویل (lncRNA[xii]) در تنظیم بیان ژن‌های درگیر در بافت چربی قهوه‌ای/بژ و ترموژنز نقش کلیدی دارند.[۹] هم‌چنین LncRNAها با تنظیم بسیاری از فرآیندهای زیست‌شناختی از جمله تکثیر و تمایز[۱۰] و پیری سلول[۱۱] در بروز چاقی[۱۲]، شرایط پیش‌دیابت و دیابت نوع ۲[۱۳] نقش مهمی ایفا می‌کنند. در مطالعات اخیر نقش lncRNAها در تنظیم متابولیسم چربی برجسته شده است.[۱۴،۱۵] مطالعات نشان داده‌اند بسیاری از lncRNAها در تنظیم فعالیت آدیپوژنز قهوه‌ای، بژ و ترموژنز نقش دارند.[۱۶،۱۷] در این مقاله، ویژگی‌ها و نقش‌های miRNAها و lncRNA-ها در تنظیم فرآیندهای زیست‌شناختی در چربی قهوه‌ای/بژ خلاصه شده است تا درک بهتری از سازوکارهای تنظیمی RNAهای غیرکدکننده چربی قهوه‌ای و بژ ایجاد شود.

انواع مختلف بافت چربی: سفید، بژ و قهوه‌ای

اهمیت عملکردی ذخایر مختلف چربی در متابولیسم انرژی عمدتاً به انواع مختلف سلول‌های چربی بستگی دارد که به عنوان بافت چربی سفید (WAT)، قهوه‌ای (BAT) و بژ[xiii] طبقه‌بندی می‌شوند. ویژگی‌های انواع بافت در جدول ۱ گزارش شده است. WAT عمدتاً از سلول‌های چربی سفید بالغ تشکیل شده است که حاوی یک قطره چربی سیتوپلاسمی[xiv] و یک هسته واقع در محیط پیرامونی است. چربی سفید انرژی اضافی را به صورت تری‌گلیسرید (TG[xv]) ذخیره می‌کند که در زمان نیاز به انرژی زیاد، طی فرایند لیپولیز به اسیدهای چرب آزاد (FFA[xvi]) تجزیه شده و در گردش خون آزاد می‌شوند. علاوه براین، WAT به عنوان یک عایق حرارتی عمل می‌کند و از اندام‌ها در برابر آسیب مکانیکی محافظت می‌کند.[۱۸] هم‌چنین WAT در مکان‌های مختلف تشریحی از جمله چربی احشایی (vWAT[xvii])، چربی زیرجلدی (sWAT[xviii]) و چربی اپی‌دیدیمال (eWAT[xix]) وجود دارد و دارای عملکردهای متابولیکی متمایزی است. به عنوان مثال، گسترش WAT احشایی در بدن ارتباط نزدیکی با التهاب، مقاومت به انسولین (IR[xx]) و دیابت نوع ۲ دارد. در حالی‌که WAT زیر جلدی نقش التهابی کمتری دارد و تحت شرایط خاص، می‌تواند خصوصیات چربی بژ و قهوه‌ای را کسب کند.[۱۹] BAT محل اصلی گرمازایی غیرلرزشی است که اولین بار در نوزادان و حیواناتی که دارای خواب زمستانی بودند، کشف شد[۲۰] و گزارش کردند که BAT به حفظ درجه حرارت کافی بدن کمک می‌کند. BAT از نظر مورفولوژیکی با WAT تفاوت دارد و شامل چند قطره چربی سیتوپلاسمی کوچک (چند موضعی[xxi])، یک هسته مرکزی و تعداد زیادی میتوکندری است. چربی‌های BAT به عنوان سوخت فسفوریلاسیون اکسیداتیو و تولید گرما عمل می‌کنند. تولید گرما در درجه اول به فعالیت UCP1 بستگی دارد.[۴] به طور خلاصه، اسیدهای چرب آزاد که توسط لیپولیز قطرات چربی در سیتوپلاسم آزاد می‌شوند، از طریق کارنیتین به سمت میتوکندری هدایت می‌شوند. در نتیجه اسیدهای چرب آزاد برای تولید NADH، FADH2 و استیل کوآنزیم A اکسید

i - Uncoupling Protein 1
ii - Thermogenesis
iii - Browning
iv - Beiging
v - Transcription factor
vi - Peroxisome proliferator-activated receptor α
vii - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
viii - CCAAT/enhancer-binding protein β
ix - PR domain containing 16
x - PPARγ coactivator 1α
xi - MicroRNA
xii- Long non-coding RNA

xiii - Beige
xiv - Unilocular
xv - Triglyceride
xvi - Free fatty acid
xvii- Visceral white adipose tissue
xviii - Subcutaneous white adipose tissue
xix - Epididymal white adipose tissue
xx- Insulin resistance
xxi - Multilocular

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

مـــی‌شـــوند. اســـتیل کـــوآنزیم A وارد چرخـــه اســـید تری‌کربوکسـیلیک (TCA) مـی‌شـود و در آنجـا حامـل‌هـای الکترون اضافی (NADH) و (FADH2) تولید مـی‌شـود کـه متعاقباً الکترون‌ها را به مجموعه‌های زنجیره انتقال الکتـرون، واقع در غشای داخلی میتوکندری هدایت می‌کنند.

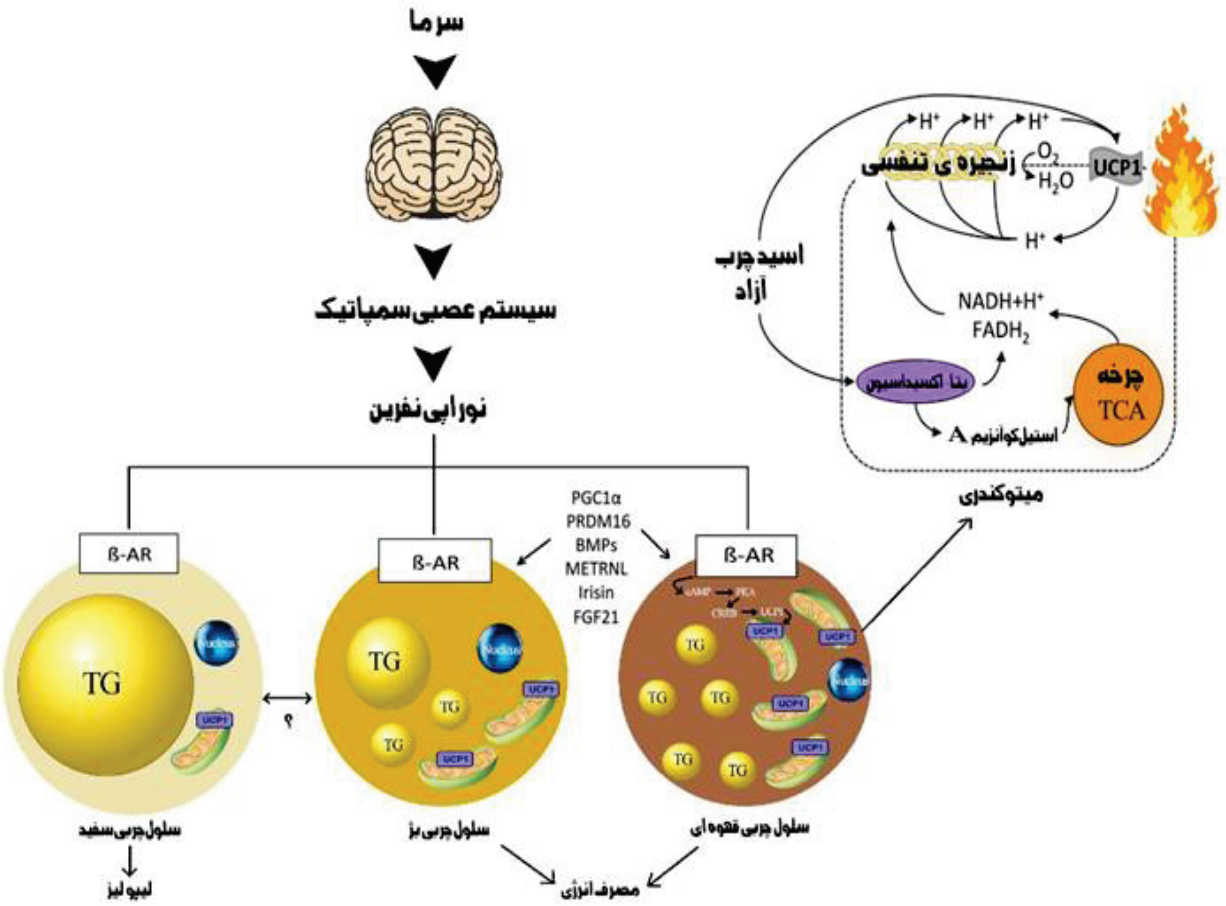
جدول ۱- ویژگی‌های بافت چربی سفید، بژ و قهوه‌ای

	بافت چربی سفید	بافت چربی بژ	بافت چربی قهوه‌ای
موقعیت[۲۰،۳۰]	انسان: زیر جلدی، داخل شکمی جوندگان: زیر جلدی، داخل شکمی	عمدتا زیر جلدی (زیرشکمی، زیر بغل) دهانه رحم، فوق جناقی، فوق کتفی، فوق و پیش مهره‌ای	بین کتفی، اطراف عروقی دهانه رحم، فوق جناقی، فوق کتفی، فوق مهره‌ای و پیش مهره‌ای
ذرات چربی[۳۰]	تک حفره‌ای	یک/چند حفره‌ای	چند حفره‌ای
رگ‌زایی[۶]	کم	پایه‌ای: کم تحریک شده: زیاد	فراوان
محتوای میتوکندری[۳۰]	کم	متوسط	زیاد
بیان UCP1[۳۰]	منفی	پایه‌ای: منفی تحریک شده: مثبت	مثبت
ترموژنز تطبیقی[۲۰]	منفی	پایه‌ای: کم تحریک شده: زیاد	زیاد
ژن‌های نشانگر[۳۷،۶۹]	لپتین، TCF21، PPARγ، C/EBPa	PRDM16، CIDEA، ZIC1، LHX8	TBX1، HOXC9، HOXC8، CITED1
عملکرد[۳۰]	ذخیره انرژی	تحریک شده: ترموژنز و اتلاف انرژی	ترموژنز و اتلاف انرژی
اثر بر روی چاقی و دیابت[۱۸،۱۴] فعال‌کننده‌ها[۳۰]	مثبت رژیم‌های پرچربی	منفی رما، کاتکولامین‌ها، آگونیست-های گیرنده‌هایی بتا آدرنرژیک، آیریزین، FGF21، METRLN مشتقات ویتامین A، BMP4، BMP7، BMP8b، BMP9 و غیره	منفی

گیرنده انتهایی الکترون، مولکول اکسیژن است. بـا پمپـاژ پروتـون‌هـا از طریـق مجموعـه زنجیـره انتقـال الکتـرون در میتوکنـدری، یـک شـیب الکتروشـیمیایی تولیـد مـی‌شـود. سـرانجام، ATP توسـط کمـپلکس سـنتز ATP کـه توسـط انرژی شیب غلظت پروتون‌هـا هـدایت مـی‌شـود، سـنتز مـی-شود. UCP1، در غشای داخلی میتوکندری سلول‌های چربی قهوه‌ای؛ به پروتون‌ها اجازه مـی‌دهـد مجـدداً وارد مـاتریکس میتوکندری شـوند و در نتیجـه شـیب الکتروشـیمیایی را کـه باعث سنتز ATP می‌شود، پراکنده می‌کند. این فرآینـد منجـر به آزاد شدن مقادیر قابل توجهی انرژی شیمیایی به صـورت گرما می‌شود.[۲۰] (شکل ۱).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]



شکل ۱- فیزیولوژی بافت چربی قهوه‌ای. فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک از طریق سرما منجر به ترشح نوراپی‌نفرین می‌شود. کاتکولامین به گیرنده‌های β-adrenergic (β-AR) متصل می‌شود و منجر به رونویسی فاکتور ترموژنیک مرکزی UCP1 می‌شود. UCP1 واقع در میتوکندری، تنفس حاصل از سنتز ATP را جفت نمی‌کند و بنابراین باعث تولید گرما می‌شود (ترموژنز). علاوه بر فعال‌سازی سمپاتیک تحریک شده توسط سرما، عوامل درون‌زا (به عنوان مثال[i] PGC1a، PRDM16[ii]، پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان، آیریزین، FGF21[iii]، METRNL[iv] و هورمون‌های تیروئید) نقش مهمی در فعال‌سازی فنوتیپ گرمازا دارند. تحریک β-adrenergic در بافت چربی سفید منجر به لیپولیز می‌شود. TG: تری‌گلیسیرید.

i - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

ii - PR domain containing 16

iii- Fibroblast Growth Factor 21

iv - Meteorin Like

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

علاوه بر سلول‌های شناخته شده‌ی چربی قهوه‌ای که در ذخایر چربی قهوه‌ای واقع شده‌اند، برخی از سلول‌ها با ویژگی‌های چربی قهوه‌ای نیز می‌توانند در ذخایر چربی سفید در پاسخ به سرمای طولانی مدت یا تحریک بتا آدرنرژیک[i] ظاهر شوند. این پدیده "قهوه‌ای شدن" نامیده می‌شود. بسته به نوع محرک، این سلول‌های چربی قهوه ای، برخی ویژگی-های مولکولی و متابولیکی بینابین سلول‌های چربی سفید یا قهوه‌ای را نشان می‌دهند و بنابراین سلول‌های بژ[ii] یا سلول-های چربی روشن[iii] نیز نامیده می‌شوند. این سلول‌ها از ظرفیت گرمازایی بالایی برخوردار هستند و بنابراین به طور قابل توجهی به بالا بردن مصرف انرژی در بدن کمک می-کنند. اخیرا علاوه بر شناسایی محرک‌های قهوه‌ای شدن، عوامل ژنتیکی متعددی برای تنظیم این فرایند در WAT شناسایی شده است که پیچیدگی این فرآیند را برجسته‌تر می‌کند.[۲۰]

تنظیم‌کننده‌های رونویسی[iv] عملکرد چربی قهوه‌ای/بژ

بیان یک برنامه ترموژنیک در بافت چربی توسط یک سیستم پیچیده رونویسی تنظیم می‌شود که شامل بسیاری از عوامل رونویسی، فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌ها است. مجموعه ای از این عوامل در زیر معرفی می‌گردد.

عوامل و واسطه‌های ترموژنز چربی قهوه‌ای

کمپلکس PGC1a – PPARγ

تنظیم‌کننده‌های رونویسی ترموژنز تطبیقی، گیرنده فعال-کننده تکثیرپروکسی‌زوم (PPARγ) و گیرنده گاما فعال‌کننده تکثیر پروکسی زوم ۱-آلفا (PGC1a) هستند. PGC1a در اثر قرار گرفتن در معرض سرما، ورزش یا ناشتایی القا می-شود و عملکرد خود را عمدتاً از طریق گیرنده‌های هسته‌ای PPARγ و گیرنده‌های هورمون تیروئید اعمال می‌کند. بیان بیش از حد PGC1a در سلول‌های چربی سفید باعث افزایش بیان UCP1 و آنزیم‌های اصلی زنجیره تنفسی میتوکندریایی می‌شود.[۲۱] به نظر می‌رسد PGC1a در بافت چربی برای متابولیسم گلوکز و لیپید در شرایط چاقی در موش نقش حیاتی داشته باشد. احتمالا کاهش بیان PGC1a با افزایش مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ در انسان مرتبط باشد. این مفهوم با مشاهده کاهش بیان PGC1a در بافت چربی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش شده است.[۲۰]

رتینوئیدها

گروه دیگری از فعال‌کننده‌های رونویسی قوی فعال‌سازی چربی قهوه‌ای، متابولیت‌های ویتامین A یا رتینوئیدها هستند. اسید رتینوئیک - یک متابولیت اصلی- از طریق اتصال و فعال‌سازی گیرنده‌های هسته‌ای گیرنده اسید رتینوئیک و گیرنده رتینوئید X (RXR)، به شدت بیان UCP1 را القا می-کند. عناصر پاسخ[v] گیرنده اسید رتینوئیک در منطقه تقویت‌کننده پروموتور UCP1 شناسایی شده‌اند. در مطالعات in vivo تجویز رتینوئید در موش‌ها، با افزایش بیان UCP1 در بافت چربی و کاهش وزن بدن در رژیم غذایی پرچرب همراه است.[۲۲]

PRDM16

PRDM16 یک تنظیم‌کننده رونویسی است که سرنوشت سلول بینابین میوبلاست‌های اسکلتی و سلول‌های چربی قهوه‌ای را کنترل می‌کند.[۲۳] در یک مطالعه توسط گروه اشپیگلمن[vi] نشان داده شده است که بیان بیش از حد PRDM16 در سلول‌های پیش‌ساز میوژنیک برای برنامه‌ریزی مجدد[vii] این سلول‌ها به سمت چربی‌زایی قهوه‌ای کافی است. این در حالی است که خاموشی و کاهش بیان[viii] PRDM16، سلول‌های پیش‌ساز قهوه‌ای را به سمت تمایز سلول‌های عضلانی هدایت کرد.[۲۳] در طول توسعه چربی قهوه‌ای، PRDM16 با PPARa/PPARγ و خانواده CCAAT/EBPβ[ix] ارتباط برقرار می‌کند و منجر به القای ژن‌های چربی قهوه‌ای و هم‌چنین مهار WAT انتخابی یا مارکرهای عضلانی اسکلتی می‌شود.[۲۴] هم‌چنین PRDM16 با واسطه آگونیست PPARγ (رزیگلیتازون[x]) در تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای عمل می‌کند. آگونیست PPARγ از طریق افزایش نیمه عمر پروتئین PRDM16، اثرات ترموژنیک خود را در سلول‌های چربی اعمال می‌کند.[۲۵] سرانجام، در مطالعات اخیر نشان داده شده است که PRDM16 به PGC1a و PGC1β - هر دو به عنوان فعال‌کننده مهم بیوژنز و تنفس میتوکندری شناخته می‌شوند- متصل می‌شود و عمل خود را انجام می‌دهد.[۲۶]

i - β-adrenergic
ii - Beige adipocytes
iii - Brite adipocytes
iv - Transcriptional Modulators

v - Response element
vi -Spiegelman
vii -Reprogram
viii - Knockdown
ix -Enhancer-binding protein beta
x -Rosiglitazone

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

پروتئین غشایی FNDC5 و قهوه‌ای شدن

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که یک ارتباط متقابل بین عضله اسکلتی و بافت چربی سفید وجود دارد که باعث قهوه‌ای شدن بافت چربی از طریق یک عامل ترشحی عضله به نام آیریزین[i] می‌شود. بروس اشپیگلمن[ii] در سال ۲۰۱۲ گزارش کرد که فعالیت بدنی باعث افزایش بیان PGC1a در عضله اسکلتی می‌شود. به دنبال افزایش بیان PGC1a، بیان پروتئینی به نام فیبرونکتین نوع ۳ دامنه حاوی پروتئین ۵ (FNDC5[iii]) بالا می‌رود. سپس FNDC5 توسط یک پروتئاز شکسته می‌شود و یک پلی‌پپتید ترشح شده به نام آیریزین[iv] در گردش خون آزاد می‌شود. آیریزین بر روی بافت چربی اثر گذاشته و منجر به افزایش بیان UCP1 در WAT می‌شود. نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد موش‌های تراریخته که بیان بالای PGC1a در بافت عضله دارند، به دلیل افزایش قهوه‌ای شدن ذخایر چربی سفید، به چاقی ناشی از رژیم و دیابت مقاوم هستند.[۲۷،۲۸] بیان بیش از حد FNDC5 کبدی منجر به افزایش قابل توجه غلظت آیریزین پلاسما و القای بیان UCP1 در WAT با افزایش انرژی مصرفی، افزایش ترموژنز، کاهش چاقی و تحمل گلوکز در موش‌ها می‌شود.[۲۹] هم‌چنین اثرات ترموژنیک هم در شرایط in vitro و هم در مطالعات حیوانی in vivo مشاهده شده است.[۲۷،۳۰] از طرف دیگر مطالعه اخیر نشان می‌دهد که افزایش FNDC5 عضله در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب توسط شبکه تنظیمی RNA های غیرکدکننده (miRNA و lncRNA) درگیر در مقاومت انسولین و هموستاز گلوکز کنترل می‌شود.[۱۲] به طور خاص، نقش بالقوه آیریزین در متابولیسم انرژی انسان هم‌چنان بحث برانگیز است، زیرا نتایج متناقضی در مورد تاثیر فعالیت بدنی بر آیریزین در گردش و ارتباط آن با مصرف انرژی منتشر شده است.[۳۱،۳۲]

پروتئین FGF21 و قهوه‌ای شدن

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21[v])، هورمون پپتیدی است که در هنگام ورزش و قرار گرفتن در معرض سرما در گردش خون موش‌ها ترشح می‌شود.[۳۳] اخیراً FGF21 به دلیل توانایی تنظیم میزان مصرف انرژی و متابولیسم گلوکز، مورد توجه پژوهش‌گران واقع شده است. بیان بالای ژن FGF21 در حیوان تراریخته منجر به کاهش وزن در موش‌های مدل چاقی می‌شود.[۳۴] شواهد مختلف نشان می‌دهد که FGF21 نقش مهمی در فعال‌سازی ترموژنز BAT و قهوه‌ای شدن WAT در شرایط قرار گرفتن در معرض سرما با سازوکارهای وابسته به PGC1a دارد. به نظر می‌رسد القای بیان FGF21 کبدی در موش‌های تازه متولد شده در پاسخ به مصرف شیر به فعال‌شدن گرمازایی BAT نوزادان کمک می‌کند.[۳۵]

این مشاهدات پیش بالینی با گزارش‌هایی مبنی بر این که FGF21 در گردش خون انسان در پاسخ به قرار گرفتن در معرض سرما و ورزش افزایش می‌یابد، پشتیبانی شده است.[۲۰] تحریک با FGF21 نوترکیب باعث افزایش یک برنامه گرمازایی در سلول‌های چربی گردن انسان شده و اثرات هم‌افزایی را با FNDC5 نشان می‌دهد. بنابراین پیشنهاد شده است که FGF21 می‌تواند با آیریزین به منظور افزایش چربی قهوه‌ای ناشی از سرما و ورزش، سازگاری ایجاد کند.[۳۴] در پژوهش اخیر گزارش شده است که قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید کشاله رانی (iWAT[vi]) توسط آگونیست-های بتا آدرنرژیک به سیگنالینگ خودکار FGF21 نیاز دارد.[۳۶] به طور خلاصه، FGF21 بر اساس تاثیرات مفیدی که بر وزن بدن، مصرف انرژی، حرکت چربی، حساسیت انسولین کبدی و محیطی و استئاتوز کبدی دارد، به عنوان یک عامل جدید ضد چاقی در نظر گرفته شده است.[۳۴]

ارتباط عوامل ترموژنز و چاقی

PPARγ یک فاکتور رونویسی کلیدی و ضروری برای تمایز BAT می‌باشد؛ به طوری‌که فعال‌سازی PPARγ در BAT و بافت چربی بژ منجر به القای بیان ژن‌های مرتبط با برنامه ترموژنیک از جمله PGC1a و UCP1 می‌شود. PPARγ نه تنها مسئول افزایش بیان UCP1 است، بلکه بیان ژن PGC1a را نیز افزایش می‌دهد. مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که در آدیپوژنز بافت چربی قهوه‌ای و بژ، ژن‌های PGC1a و PRDM16 نقش حیاتی دارند. با افزایش بیان PGC1a، بیان پروتئین غشایی FNDC5 بالا رفته که به دنبال آن آیریزین به گردش خون آزاد می‌شود. آیریزین بر WAT اثر گذاشته و منجر به افزایش بیان UCP1 در بافت چربی و تبدیل WAT به BAT می‌شود. از طرف دیگر

i - Irisin
ii - Spiegelman
iii - Fibronectin type III domain containing 5
iv - Irisin
v - Fibroblast growth factor 21
vi- Inguinal white adipose tissue

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

PRDM16 و FGF21 از عوامل تعیین‌کننده در روند قهوه‌ای شدن WAT می‌باشند. FGF21 با افزایش بیان UCP1 در BAT و WAT، روند قهوه‌ای شدن بافت چربی را القا می‌کند. تمام عوامل ذکر شده از جمله PPARγ، PGC1a، PRDM16، FGF21 و FNDC5 منجر به بهبود تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین، کاهش وزن و بهبود بیماری دیابت می‌شود.[۲۵،۳۶،۳۷]

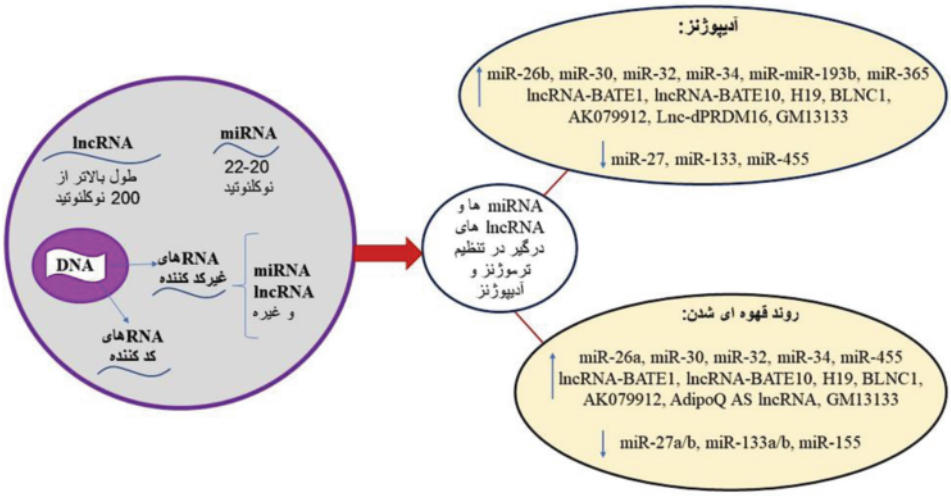
RNA های غیرکدکننده (Non-coding RNA)

ژن‌های کدکننده پروتئین تنها بخش کوچکی از ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند و بخش بزرگی از توالی‌های ژنومی که از نظر رونویسی فعال هستند؛ محصول نهایی‌شان مولکول RNA می‌باشد. مطالعات انجام شده نشان داد که تنها در حدود ۱/۲ درصد ژنوم در رمزگذاری پروتئین شرکت می‌کند و ۹۸/۸ درصد از توالی انسان شامل نواحی غیرکدکننده است.[۳۸] یکی از زیرگروه‌های RNAهای غیرکدکننده، microRNAها هستند. microRNAها یا به اختصار miRNAها، مولکول‌های RNA کوتاه با طول ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید هستند که از طریق کنترل بیان ژن‌های مختلف به عنوان تنظیم‌کننده فرایندهای سلولی؛ از جمله تمایز، تکثیر و آپوپتوز عمل می‌کنند.[۳۹-۴۱] miRNAها این عمل را از طریق جفت شدن با توالی مکمل در mRNA هدف که معمولا در 3´UTR آن واقع شده است، انجام می‌دهند.[۴۲]

زیرگروه دیگر RNAهای غیرکدکننده، RNAهای غیرکدکننده طویل (lncRNA[i]) هستند که بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند که این مولکول‌ها عملکرد خود را از طریق سازوکارهای متعددی شامل فراخواندن کمپلکس‌های تغییردهنده کروماتین به جایگاه‌های خاصی از ژنوم، ایجاد داربست‌های مولکولی، تعدیل فرآیند رونویسی و تنظیم بیان miRNAها انجام می‌دهند. مطالعات اخیر بر اهمیت فزاینده نقش این lncRNAها در سازوکار بیماری‌زایی در بیماری‌های مختلف، تاکید دارد. اکثر lncRNAها و همچنین miRNAها توسط آنزیم رونویسی پلیمراز II رونویسی و پردازش می‌شوند.[۴۳]

نقش miRNAها و lncRNAها در فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی و ترموژنز

اخیرا در مطالعات اشاره شده است که RNAهای غیرکدکننده از جمله miRNAها و lncRNAها در روند قهوه‌ای شدن بافت چربی و ترموژنز نقش تنظیمی کلیدی دارند.[۱۴،۳۷] به طوری‌که این RNAها با هدف قرار دادن ژن‌های درگیر در قهوه‌ای شدن و بافت چربی قهوه‌ای، بیان این ژن‌ها را تنظیم می‌کنند. اثر تنظیمی RNAهای غیرکدکننده به صورت مثبت (فعال‌کننده) و یا منفی (مهارکننده) بر روند قهوه‌ای شدن بافت چربی اعمال می‌شود. شکل ۲ RNAهای غیرکدکننده (miRNA و lncRNA) و نقش آن‌ها در تنظیم ترموژنز را اشاره می‌کند.



شکل ۲- مرور RNAهای غیرکد کننده (miRNA و lncRNA) و نقش آن‌ها در تنظیم ترموژنز. miRNAها RNAهای کوتاه و lncRNAها RNAهای طویلی هستند که در تنظیم رونویسی ژن‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. یکی از عملکردهای RNAهای غیرکد کننده، تنظیم آدیپوژنز و ترموژنز در بافت چربی می‌باشد.

i-Long non-coding RNA

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

microRNAهای درگیر در تمایز و عملکرد سلول‌های چربی قهوه‌ای

miRNAهای تنظیم‌کننده بیان ژن‌های درگیر در روند قهوه‌ای شدن بافت چربی در زیر خلاصه شده است.

miR-26

اخیرا پژوهشی گزارش کرد که miRNAها در روند قهوه ای شدن آدیپوژنز در انسان نقش کلیدی ایفا می‌کنند.[۴۴] میزان miR-26a و miR-26b در طی تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی افزایش یافته و مهار این دو miRNA به شدت از تجمع چربی و بیان مارکرهای آدیپوسیت جلوگیری می‌کند. ژن‌های مارکر قهوه‌ای – مهم‌ترین آن UCP1 – در هنگام مداخله miR-26 به شدت افزایش بیان داشته و منجر به افزایش تنفس جفت نشده می‌شود. miR-26a در BAT موش نسبت به WAT بیان بسیار بالاتری دارد و در اثر قرار گرفتن در معرض سرما در WAT القا می‌شود. خانواده miR-26 می‌تواند برای اهداف درمانی مورد استفاده قرار گیرد.[۴۵] برای مثال؛ با قرار گرفتن در معرض سرما، بیان miR-26a افزایش پیدا کرده و فاکتور ضد قهوه‌ای شدن ADAM17 را مهار می‌کند.[۳۷]

miR-27

miR-27 با آدیپوژنز سفید ارتباط دارد و دارای عملکرد ضد آدیپوژنیک قوی، به دلیل هدف قرار دادن مستقیم 3′UTR ژن PPARy است.[۴۶] اخیرا برای miR-27 یک نقش احتمالی در تمایز سلول‌های پیش‌ساز قهوه‌ای پیش‌بینی شده است، زیرا مهار miR-27a و miR-27b منجر به افزایش قابل توجه PRDM16، PPARa و PGC1a، پروتئین UCP1 و هم‌چنین ظرفیت تنفسی می‌شود. نکته قابل توجه این است که چهار تنظیم‌کننده‌ی مهم برنامه‌ی رونویسی بیان ژن‌های قهوه‌ای (PRDM16، PPARa، CREB1 و PGC1β) به عنوان ژن‌های هدف مستقیم miR-27 تایید شده‌اند.[۴۷]

بیان miR-27 در هنگام تمایز سلول‌های چربی قهوه‌ای/بژ و هم‌چنین در بافت‌های WAT و BAT کاهش می‌یابد. هم‌چنین miR-27 به عنوان مهارکننده بالادست PPARγ در تمایز سلول‌های چربی سفید مشخص شده است[۴۶] و نشان داده شده است که مستقیماً بر تعدادی از عوامل اساسی شبکه رونویسی چربی قهوه‌ای/بژ (به عنوان مثال PRDM16، CREB، PGC-1a/β، PPARa و PPARγ) در طی آدیپوژنز قهوه‌ای/بژ تاثیر گذاشته و آن‌ها را مهار می‌کند.[۴۷،۴۸]

miR-30، miR-32 و miR-34

در طول تمایز سلول‌های چربی، اعضای خانواده miR-30 افزایش بیان داشته و مهار آن‌ها منجر به اختلال در آدیپوژنز می‌شود. miR-30b/c از طریق تنظیم فاکتور رونویسی RUNX2 عمل می‌کند و در تنظیم ژن‌های ترموژنیک در شرایط in vitro شرکت می‌کند. miR-30b/c در BAT و WAT زیرجلدی در شرایط قرار گرفتن در معرض سرما و در پاسخ به CL-316,243 (فعال‌کننده گیرنده بتا ۳ آدرنرژیک) القا می‌شود. بیان بیش از حد miR-30b/c باعث افزایش مارکرهای ژنی ترموژنیک در سلول‌های آدیپوسیت اولیه از طریق تنظیم Rip140[i] (یک مهارکننده UCP1) می‌شود.[۴۹] هم‌چنین miR-30b/c با سرکوب فعالیت RIP140 و افزایش بیان CIDEA و UCP1 سبب افزایش فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی قهوه‌ای می‌شود.[۳۷] هم‌چنین miR-32 یک تقویت‌کننده قوی و اختصاصی BAT محسوب می‌شود و باعث افزایش فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی می‌شود. اما miR-34 سبب کاهش فعالیت SIRT1 و FGF21 در موش می‌شود. در نتیجه miR-34 تاثیر منفی بر پدیده قهوه‌ای شدن دارد.[۳۷]

miR-93 و miR-106b

ظرفیت متابولیکی سلول‌های چربی قهوه‌ای با عواملی از جمله جذب گلوکز، گردش خون لیپیدها و اکسیداسیون چربی‌ها مرتبط است. بیان بیش از حد miR-93 باعث کاهش بیان GLUT4[ii] می‌شود. در افراد غیرچاق-مقاوم به انسولین، miR-93 افزایش پیدا می‌کند؛ که با سطوح GLUT4 همبستگی منفی نشان می‌دهد. هم‌چنین در موش‌های چاق سطح miR-93 در BAT افزایش بیان داشته است.[۴۹]

حذف (ناک داون) ژن miR-106b و miR-93 در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های ترموژنیک (UCP1، PRDM16 و CIDEA) می‌شود. بنابراین، هر دو microRNA مذکور در هموستاز سلول‌های چربی قهوه‌ای نقش تنظیمی منفی دارد. هم‌چنین مطالعات آینده باید به بررسی فیزیولوژیک ارتباط miR-93 در شرایط in vivo بپردازند.[۴۹]

i - Receptor-interacting protein 140
ii - Glucose transporter 4

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

وو[i] و همکاران اثر منفی miR-106b و miR-93 بر چربی زایی قهوه‌ای را توصیف کرده‌اند. مهار هر دو miRNA در هنگام تمایز سلول‌های پیش آدیپوسیت قهوه‌ای باعث افزایش تجمع چربی و سطح مارکرهای چربی قهوه‌ای می‌شود.[۵۰]

miR-133

خانواده miR-133 نقش مهمی در فیزیولوژی قلب و عضله اسکلتی دارد.[۴۹] هم‌چنین مطالعه دیگری گزارش کرد که miR-133a و miR-133b در آدیپوژنز قهوه‌ای و بژ نقش دارد.[۵۱] قرار گرفتن در معرض سرما منجر به کاهش قابل توجه miR-133a/b در چربی سفید زیرجلدی و چربی قهوه‌ای در موش می‌شود. از طرف دیگر، مهار miR-133a در هنگام تمایز سلول‌های پیش ساز قهوه‌ای منجر به افزایش بیان UCP1، PRDM16 و PPARa و در نتیجه افزایش تنفس سلولی می‌شود.

miR-133 به طور قابل توجهی در BAT و WAT زیرجلدی، بیان کمی دارد. این سرکوب نتیجه‌ی کاهش بیان عامل تقویت کننده میوسیت ۲ ($MEF2^{ii}$) – تنظیم کننده رونویسی آن– است که پس از قرار گرفتن در معرض سرما، سطوح بالای cAMP را سرکوب می‌کند. در این شرایط، مهار miR-133 یا MEF2 باعث ایجاد آدیپوژنز قهوه‌ای و بژ می‌شود.[۵۱] در مطالعه دیگر گزارش شده است که miR-133 باعث کاهش دامنه فعالیت PRDM16 می‌شود.[۳۷]

miR-155

miR-155 به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی منفی دیگر برای توسعه BAT و ترموژنز شناسایی شده است. miR-155 در سلول‌های پیش ساز قهوه‌ای موش، از طریق هدف قرار دادن مستقیم C/EBPβ از تمایز سلول‌های چربی جلوگیری می‌کند.[۵۲] در نتیجه miR-155 با اثر تنظیمی منفی خود بر پدیده‌ی قهوه‌ای شدن باعث کاهش بیان C/EBPβ می‌شود.[۳۷] به طور قابل توجهی، موش‌های تراریخته با افزایش بیان بیش از حد miR-155، ذخایر BAT کوچک‌تر و هم‌چنین کاهش UCP1 در بافت BAT را نشان دادند. در این موش‌ها ترموژنز بافت چربی قهوه‌ای به طور چشمگیری کاهش پیدا کرد.[۵۲]

miR-365 و miR-193b

پژوهش‌گران گزارش کردند که miR-193b و miR-365 در بافت چربی قهوه‌ای موش‌ها نسبت به WAT و سایر بافت‌ها بیان بالاتری دارد. هم‌چنین مهار هر دو miRNA منجر به سرکوب تمایز سلول‌های پیش‌ساز چربی استخراج شده از BAT و یا WAT می‌شود. نکته قابل توجه این است که مورفولوژی BAT و بیان مارکرهای قهوه‌ای (UCP1، PRDM16) در موش‌های $miR\text{-}193^{-/-}$ نسبت به گروه کنترل ($miR\text{-}193^{+/+}$) تفاوت معناداری نداشت. با تحریک بتا ۳ آدرنرژیک در موش‌های $miR\text{-}193^{-/-}$ تحمل سرما و مصرف انرژی به صورت طبیعی بوده است.[۵۳] هم‌چنین آلوس[iii] و همکاران در سال ۲۰۱۹ گزارش کردند که miR-193b و miR-365 در آدیپوژنز بافت چربی قهوه‌ای از طریق $RUNX1T1^{iv}$ درگیر هستند. لازم به ذکر است RUNX1T1 یک فاکتور رونویسی است که آدیپوژنز بافت چربی را مهار می‌کند و در شرایط in vitro با هدف قرار دادن miR-193b-365، آدیپوژنز بافت چربی قهوه‌ای را تحریک می‌کند. علاوه بر این، PRDM16 با القای miR-193b-365، تمایز سلول‌های چربی قهوه‌ای را تسهیل می‌کند. با این حال، در شرایط in vitro مسدود شدن miR-193b-365 منجر به مهار تمایز آدیپوسیت قهوه‌ای و کاهش مارکرهای آدیپوژنیک می‌شود. در شرایط فیزیولوژیک in vivo ارتباط miR-193b-365 با مطالعات آزمایشگاهی پیشین in vitro متناقض است که نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که مهار miR-193b-365 در مدل حیوانات باعث تغییر مورفولوژی BAT و مارکرهای ژنی بافت چربی قهوه‌ای نمی‌شود.[۴۹] در پژوهش دیگر اشاره شده است که miR-193b و miR-365 منجر به کاهش دامنه فعالیت PRDM16 می‌شود.[۳۷]

miR-196a

اخیرا miR-196a به عنوان اولین miRNA برای تنظیم آدیپوژنز بژ در شرایط in vitro و in vivo معرفی شده است. miR-196a با تحریک بتا ۳ آدرنرژیک و سرما در چربی زیرجلدی (iWAT) در فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی عمل می‌کند. بنابراین مهار miR-196a در حین تمایز سلول‌های پیش ساز آدیپوسیت استخراج شده از iWAT از القای مارکرهای ترموژنیک جلوگیری می‌کند.[۵۴] miR-196a

i- Wu
ii- Myocyte Enhancer Factor 2
iii- Alves
iv- Runt-related transcription factor translocated to 1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

با اثر تنظیمی مثبت خود بر روند قهوه‌ای شدن بافت چربی منجر به مهار بیان HoxC8 (HoxC8 تنظیم‌کننده منفی بیان C/EBPβ) می‌شود.[۳۷]

miR-455

miR-455 در تمایز سلول‌های چربی قهوه‌ای با پروتئین ۷ مورفوژنتیک استخوان (BMP7[i]) به عنوان ژن هدف آن نقش دارد. در شرایط قرار گرفتن در معرض سرما، miR-455 یک مارکر BAT در جوندگان و انسان‌ها است. بیان بیش از حد miR-455 در بافت چربی نشان می‌دهد که در پاسخ به سرما و تحریک نوراپی نفرین، ترموژنز افزایش پیدا می‌کند. miR-455 مهارکننده‌های آدیپوژنیک RUNX1T1 و Necdin را هدف قرار می‌دهد و آن‌ها را مهار می‌کند. در نتیجه PPAR و PGC1a فعال می‌شود. علاوه بر این، miR-455 قادر است که AMPKa1[ii] را با مهار HIF1a[iii] فعال کند.[۴۹]

اختلال miRNAهای در گردش در شرایط چاقی

مطالعات متعددی miRNAهای در گردش خون در شرایط چاقی را مورد بررسی قرار داده‌اند. تفاوت بیان هشت miRNA در خون مردان چاق نسبت به مردان لاغر تشخیص داده شد. در افراد چاق بیان miR-142-3p، miR-140-5p و miR-222 افزایش معنادار و بیان miR-221، miR-15a، miR-520c-3p، miR-423-5p و miR-130b کاهش معنادار داشت. اخیراً هفت miRNA (miR-7-5p، let-7f-5p، miR-15b-5p، let-7i-5p، miR-320c، miR-205-5p و miR-335-5p) در بیماران چاق پس از جراحی باریاتریک[iv] (یکی از درمان‌های چاقی می‌باشد) به طور متفاوتی بیان شده است. نکته قابل توجه این است که این miRNAها، ژن‌های موجود در دیابت و مسیرهای مرتبط با مقاومت به انسولین را مورد هدف قرار دادند.[۵۵]

پیشرفت‌های بالینی داروهای مبتنی بر miRNA برای درمان دیابت

داروی anti-miR-21 مبتنی بر RNA، دارویی برای درمان دیابت با هدف استرس اکسیداتیو[v] شناخته شده است. هم‌چنین اخیراً یک الیگونوکلئوتید (N-Acetylgalactosamine) متصل به miR-103 و مهارکننده‌ی miR-107 (RG-125، AZD4076) برای درمان استئاتو هپاتیت غیرالکلی (NASH[vi]) و بیماری دیابت نوع ۲ معرفی شده است (ClinicalTrials.gov: NCT02826525). در مطالعه‌ی دیگر اثرات مفید داروی miR-146a-NPs مبتنی بر پلیمر در افراد مبتلا به نفروپاتی ناشی از دیابت گزارش شده است.[۵۶] در پژوهشی دیگر اثر داروی رزوراترول بر چاقی بررسی شد و نتایج نشان داد پس از تزریق رزوراترول بیان miR-129، miR-328-5p، miR-539-5p و miR-1224 در موش‌های صحرایی افزایش پیدا کرد. به طوری‌که افزایش بیان miR-539-5p ناشی از رزوراترول در مهار لیپوژنز نقش اساسی داشته است.[۵۷]

LncRNAهای اختصاصی بافت چربی قهوه‌ای

LncRNAهای اختصاصی بافت چربی قهوه‌ای به شرح ذیل می‌باشد:

LncRNA BATE1

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ براساس داده‌های RNA-seq گزارش کرد که ۱۵۳۵ lncRNA پلی‌آدنیلات[vii] در چربی اپی-دیدیمال[viii] و چربی احشایی[ix] است که در میان آن‌ها، ۱۲۷ lncRNA خاصیت BAT را در ۳۰ نوع از مجموعه داده‌های بافت اولیه موش نشان می‌دهد. حدود یک سوم از ۱۲۷ lncRNA در روند آدیپوژنز قهوه‌ای افزایش بیان داشتند و هدف فاکتورهای رونویسی (C/EBPα، PPARγ، C/EBPβ) قرار گرفتند.[۱۷] در مجموع، ۴۰ lncRNA که در بافت چربی قهوه‌ای بیان داشته و اختصاصی این بافت بودند و روند چربی‌زایی قهوه‌ای و افزایش بیان نشان می‌دادند، انتخاب شدند. این ۴۰ lncRNA، lncRNA BATE1 نام‌گذاری شدند.[۱۷]

ناک داون[x] lncRNA-BATE1 در طول تمایز سلول‌های پیش‌ساز قهوه‌ای منجر به تغییر محدودی در تجمع چربی شد، اما با کاهش معنادار ژن‌های نشانگر BAT از جمله CIDEA، C/EBPβ، PGC1a، PRDM16، UCP1 و PPARa همراه شد. این موضوع نشان می‌دهد که lncRNA-BATE1 تاثیر محدود در لیپوژنز، اما تاثیر

i - Bone morphogenetic protein 7
ii - AMP-activated protein kinase a 1
iii- Hypoxia-inducible factor 1
iv - Bariatric surgery
v - Oxidative stress

vi - Non-alcoholic steatohepatitis
vii -Polyadenylated lncRNAs
viii - Epididymal WAT
ix - Inguinal WAT
x -Knockdown

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

زیادی بر آدیپوژنز چربی قهوه‌ای دارد.[۱۷] ناک داون lncRNA-BATE1 مانع بیان UCP1 و PGC1a در طول القای تمایز قهوه‌ای شدن سلول‌های پیش ساز بافت چربی سفید می‌شود که پیشنهاد می‌شود lncRNA-BATE1 در آدیپوژنز سلول‌های بژ نیز نقش دارد.

LncRNA-BATE10

همچون lncRNA-BATE1، lncRNA-BATE10 ، این مولکول نیز عضوی از خانواده lncRNA-BATEs است که مشخصه‌های BAT را آشکار می‌کند. یک مطالعه مرور سیستماتیک بر روی بافت چربی نشان داد که lncRNA-BATE10 در اثر قرار گرفتن در معرض سرما، تحریک آگونیست بتا آدرنرژیک و فعالیت بدنی به طور چشمگیری در iWAT القا می‌شود. ناک داون lncRNA-BATE10 منجر به اختلال قابل توجه در بیان ژن‌های نشانگر BAT از جمله UCP1 و PGC1a می‌شود. از سوی دیگر، lncRNA-BATE10 برای آدیپوژنز بژ لازم است. به طوری‌که ناک داون lncRNA-BATE10 منجر به کاهش تنظیم بیان ژن‌های انتخابی BAT در طی هر دو فرآیند قهوه‌ای شدن سلول‌های چربی سفید و iWAT می‌شود.[۳۲] آنالیز lncRNA-BATE10 بر فعال‌سازی برنامه ترموژنیک سلول‌های چربی قهوه‌ای تحریک شده توسط نوراپی‌نفرین در سلول‌های چربی قهوه‌ای تمایز یافته نشان داد که ناک داون lncRNA-BATE10 مانع افزایش بیان UCP1 و PGC1a – در روند قهوه‌ای شدن نقش اساسی دارند– می‌شود.[۵۸]

H19

اخیرا یک مطالعه نشان داد که H19 در BAT در مقایسه با WAT زیرپوستی (scWAT[i]) و WAT احشایی (vWAT[ii]) بیان بسیار بالایی دارد. هم‌چنین بیان H19 در اثر سرما افزایش معنادار و در BAT موش‌های چاق القا شده از طریق رژیم غذایی پرچرب کاهش معنادار داشت. اما بیان این lncRNA تحت این دو شرایط (سرما و رژیم غذایی پرچرب) در بافت‌های WAT زیرپوستی و احشایی تغییر نکرد. هم‌چنین H19 حساسیت انسولین و بیوژنز میتوکندریایی را افزایش می‌دهد.[۱۶] این نتایج به نقش مهم H19 در محافظت BAT از چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب اشاره می‌کند.

i - Subcutaneous WAT
ii - Visceral WAT

BLNC1

BLNC1 یک lncRNA است که در طی مراحل آدیپوژنز قهوه‌ای نقش مهمی ایفا می‌کند. این lncRNA تمایز سلول‌های چربی قهوه‌ای را تنظیم می‌کند و بیان اختصاصی آن در BAT در مقایسه با eWAT گزارش شده است.[۵۹] نکته قابل توجه این است که بیان بیش از حد BLNC1 در انسان در حین تمایز سلول‌های پیش ساز قهوه‌ای منجر به القای ژن‌های ترموژنز می‌شود.[۶۰]

PPARγ برای کنترل بیان تعداد زیادی از ژن‌های آدیپوژنیک، PRDM16، PGC1a و EBF2[iii] که به عنوان فاکتورهای رونویسی شناخته شده‌اند، با C/EBPa همکاری می‌کند. این امر منجر به تشکیل سلول‌های چربی با ظرفیت گرمازایی می‌شود. در این زمینه اولین lncRNA به نام lncRNA چربی قهوه‌ای (BLNC[iv]) مشخص شده که با ریبوزوم ارتباط ندارد و به پروتئین تبدیل نمی‌شود. بیان بیش از حد[v] BLNC1 باعث افزایش برنامه قهوه‌ای شدن در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای و بژ، افزایش بیان UCP1، محتوای میتوکندری، ظرفیت کل تنفسی و تنفس جفت نشده[vi] می‌شود. در حالی که مهار BLNC1 این ویژگی را مختل می‌کند.[۵۹]

AK079912

lncRNA AK079912 در ابتدا به طور کامل در موش شناسایی شد.[۵۷] تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک نشان داد که این lncRNA با چربی قهوه‌ای ارتباط دارد. مجموعه داده‌های RNA-seq نشان داد که بیان AK079912 در BAT نسبت به چربی اپی‌دیدیمال (eWAT) ۱۰۰ برابر تنظیم شده است. قرار گرفتن در معرض سرما باعث افزایش تنظیم AK079912، BLNC1 (یک lncRNA مرتبط به BAT)، UCP1 در BAT و iWAT می‌شود که نشان دهنده نقش بالقوه lncRNA AK079912 در ترموژنز است. علاوه بر این، ناک داون و بیان بیش از حد AK079912 نشان داد که AK079912 یک تنظیم‌کننده مثبت آدیپوژنز قهوه‌ای و قهوه‌ای شدن WAT است. هم‌چنین رونویسی AK079912 توسط PPARγ تنظیم می‌شود.[۶۱]

Lnc- dPRDM16

Lnc-dPRDM16 که به عنوان LINC00982 نیز شناخته می‌شود، بیان PRDM16 را به طور مثبت تنظیم می‌کند و پیش‌بینی می‌شود که در فرآیندهای کاتابولیک لیپید

iii - Early B-cell factor 2
iv- Brown fat lncRNA
v - Overexpression
vi - Uncoupled respiration

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

و متابولیسم چربی سلولی نقش مهمی ایفا می‌کند. علاوه بر این، نتایج RT-qPCR نشان داد که lnc-dPRDM16 در BAT نسبت به چربی احشایی بیان بالاتری دارد. ناک داون Lnc-dPRDM16 منجر به کاهش تجمع چربی، کاهش بیان ژن‌های نشانگر آدیپوژنیک و کاهش مارکرهای بافت چربی قهوه‌ای (به عنوان مثال UCP1، C/EBPβ و lnc-BATE1) که به عنوان تنظیم‌کننده‌های مورد نیاز در آدیپوژنز قهوه‌ای عمل می‌کند، می‌شود.[۱۵]

LncRNAهای کلیدی در تنظیم آدیپوژنز بژ و ترموژنز

نتایج مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهد که آدیپوژنز بژ و روند ترموژنز توسط lncRNAهای اختصاصی تنظیم می‌شود. این lncRNAها به شرح ذیل می‌باشد:

AdipoQ AS LncRNA

مطالعات قبلی نشان داده است که AS lncRNAها ژن‌های همسایه خود را به طور مثبت یا منفی تنظیم می‌کنند. پروتئین AdipoQ هورمونی است که به طور انتخابی در سلول‌های چربی بیان می‌شود و برای حفظ هموستاز انرژی، متابولیسم گلوکز و لیپید را تعدیل می‌کند.[۶۲] مطالعه اخیر نشان داد که بیان بیش از حد AdipoQ AS lncRNA با تزریق داخل صفاقی آدنو ویروس‌ها به موش‌هایی که رژیم غذایی پرچرب مصرف می‌کنند، منجر به تنظیم ژن‌های ترموژنیک BAT از جمله UCP1، PGC1a و PRDM16 و کاهش تری‌گلیسیرید BAT می‌شود.[۶۳]

GM13133

GM13133 یک AS lncRNA هست که در روند گرمازایی و ترموژنز نقش دارد. بیان بیش از حد GM13133 در طی تمایز سلول‌های چربی سفید باعث افزایش میتوکندری، افزایش تنظیم بیان UCP1 و افزایش ویژگی سلول‌های چربی قهوه‌ای می‌شود. بررسی بیشتر ژن‌های بیان شده در انتقال سلول‌های چربی سفید به قهوه‌ای با تداخل GM13133 نشان داد که GM13133 برنامه گرمازایی را از طریق مسیر سیگنالینگ cAMP تنظیم می‌کند.[۶۴] به طور کلی AS lncRNA نقش مهمی در آدیپوژنز بژ و ترموژنز قهوه‌ای دارد.

بحث

با توجه به این که اضافه وزن و چاقی در سطح جهان روبه افزایش است، نیاز برای درمان‌های موثر در کاهش وزن نسبت به گذشته بسیار بیشتر شده است. رویکردهای کاهش مصرف انرژی مانند تنظیم مرکزی اشتها و یا جذب مواد مغذی در روده در دهه‌های گذشته دنبال شده است، اما این روش‌ها موفقیت چندانی در درمان چاقی و کاهش چربی بدن به صورت طولانی‌مدت نداشته است. اخیرا، محققان توجه زیادی به مفهوم افزایش مصرف انرژی از طریق فعال‌سازی و به کارگیری آدیپوسیت‌های ترموژنیک از جمله بافت چربی قهوه‌ای و بژ جهت درمان چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی از جمله دیابت داشته‌اند. به طوری‌که ارتباط منفی بین فعالیت BAT و BMI در انسان‌ها وجود دارد که پیشنهاد می‌شود آدیپوسیت‌های قهوه‌ای و بژ در کنترل وزن بدن نقش مهمی ایفا می‌کنند.[۶۵]

مطالعات اخیر اطلاعات زیادی در رابطه با متابولیسم انواع بافت چربی بخصوص بافت چربی قهوه‌ای، فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید و عوامل تنظیمی موثر بر این فرایند را گزارش کرده‌اند. اما برای طراحی دارو و رویکردهای درمانی نیاز به شناخت مسیرهای سلولی مولکولی و RNAهای تنظیمی در بافت چربی قهوه‌ای و فرایند ترموژنز وجود دارد. از جمله RNAهای تنظیمی که نیاز به بررسی بیشتر و دقیق‌تری در روند ترموژنز دارد، RNAهای غیرکدکننده miRNAها و lncRNAها است.

miRNAها با مهار فرایند ترجمه و عدم تولید پروتئین، در تنظیم بیان ژن شرکت می‌کنند. miRNAهای درگیر در روند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید عبارتند از: miR-26، miR-27، miR-30، miR-32، miR-34، miR-93، miR-106b، miR-133، miR-155، miR-365، miR-193b، miR-196a و miR-455.[۴۵، ۴۶، ۴۹-۵۲، ۵۴] به هر حال با توجه به این که یکی از رویکردهای درمانی مهم ضد چاقی، افزایش مصرف انرژی و قهوه‌ای شدن بافت چربی است، می‌توان تصور کرد که در تحقیقات بالینی آینده، جهت درمان اضافه وزن و چاقی، از miRNAها به عنوان اهداف مداخله‌ای و ابزار درمانی استفاده خواهد شد. در نتیجه؛ یکی از رویکردهای درمانی و دارویی مهم جهت بهبود روند اضافه وزن و چاقی، هدف قراردادن miRNAهای اختصاصی درگیر در روند ترموژنز است.

از طرف دیگر LncRNAها اثرات تنظیمی بر بیان ژن‌های هدف، به ویژه از طریق تنظیم رونویسی و پس از رونویسی ژن دارند. در این مطالعه به نقش lncRNA-های اختصاصی بافت چربی قهوه‌ای از جمله

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

LncRNA BATE1، LncRNA-BATE10، H19، BLNC1، AK079912 و Lnc- dPRDM16 و lncRNA-های AdipoQ AS LncRNA و GM13133 در تنظیم آدیپوژنز بژ و ترموژنز اشاره شد. ترکیب مطالعات بیوانفورماتیک و آنالیز پروتئین آزمایشگاهی در پژوهش‌های آینده، به شناسایی lncRNAهای جدید درگیر در تنظیم آدیپوژنز بژ، کمک شایانی خواهد نمود. از طرف دیگر؛ یکی از عملکردهای مهم lncRNAها، خنثی‌سازی miRNAها، با ممانعت از باند شدن آن‌ها به مولکول‌های هدف و بنابراین سهولت ترجمه‌ی mRNA کد کننده پروتئین هاست که در بافت چربی سفید و قهوه‌ای مشاهده شده است.[۱۴،۶۶،۶۷]

به طور کلی معمولا در پردازش داده در مطالعات مختلف، برای شناسایی lncRNAها عوامل رونویسی با ساختار تک اگزون حذف می‌شوند.[۶۸] با این حال، lncRNA BLNC1 تک اگزون نقش مهمی در فرایندهای زیست‌شناختی BAT ایفا می‌کند.[۵۹] در نتیجه در مطالعات آینده محققان باید در شناسایی lncRNA تک اگزون برای روند ترموژنز توجه ویژه‌ای داشته باشند.

مطالعات بالینی در مورد داروهای مبتی بر lncRNA به این صورت اجرا می‌شود که ویرایش ژنتیکی lncRNA با هدف قرار دادن ژن هدف آن صورت می‌گیرد. خلاف mRNA، بیان lncRNAها در بافت‌ها پایین‌تر است که نشان می‌دهد اکثر lncRNAها عملکرد تنظیمی قدرتمندی حتی در سطوح پایین بیان دارند. به همین جهت، احتمالا داروهای تولیدی براساس lncRNA در دوزهای پایین در درمان کارآمدتر هستند. با این حال، داروی مبتی بر lncRNA اختصاصی BAT برای درمان چاقی وجود ندارد. در نتیجه اساس طراحی داروهای جدید باید با هدف قرار دادن lncRNA و یا miRNA اختصاصی BAT و یا هردو به منظور تنظیم هموستاز چربی صورت گیرد تا بتوان گامی موثر در جهت درمان چاقی برداشت.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد

References

1. Bagheri M, Najafipour H, Saberi S, Farokhi M, Amirzadeh R, Mirzazadeh A. Epidemiological update on prevalence and incidence of overweight and obesity in adults in Southeastern Iran: findings from KERCADRS. Eastern Mediterranean Health Journal 2021; 1-17.
2. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Mohammad K, Meysamie A, Rashidi A, Kamgar M. Secular trends of obesity in Iran between 1999 and 2007: National Surveys of Risk Factors of Non-communicable Diseases. Metab Syndr Relat Disord 2010; 8: 209-13.
3. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7: 885-96.
4. Oliver P, Lombardi A, De Matteis R. Editorial: Insights Into Brown Adipose Tissue Functions and Browning Phenomenon. Front Physiol 2020; 11: 219.
5. Reisi J, Rajabi H, Ghaedi K, Marandi SM, Asady Z, Kazeminasab F. Effect of 8 weeks resistance training on plasma irisin protein level and muscle FNDC5 and adipose tissue UCP1 genes expression in male rats. Sport Physiology 2016; 7: 117-30. [Farsi]
6. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? Genes Dev 2013; 27: 234-50.
7. Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. Genes Dev 2008; 22: 1269-75.
8. Li S, Mi L, Yu L, Yu Q, Liu T, Wang GX, et al. Zbtb7b engages the long noncoding RNA Blnc1 to drive brown and beige fat development and thermogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2017; 114: E7111-E7120.
9. Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Bariuan JV, Nagaya K, Tsubota A, Saito M. Association of circulating exosomal miR-122 levels with BAT activity in healthy humans. Sci Rep 2019; 9: 13243.
10. Xu B, Gerin I, Miao H, Vu-Phan D, Johnson CN, Xu R, et al. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity. PLoS One 2010; 5: e14199.
11. Devaux Y, Zangrando J, Schroen B, Creemers EE, Pedrazzini T, Chang CP, et al. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 415-25.
12. Kazeminasab F, Marandi SM, Baharlooie M, Safaeinejad Z, Nasr Esfahani MH, Ghaedi K. Aerobic exercise modulates noncoding RNA network upstream of FNDC5 in the Gastrocnemius muscle of high-fat-diet-induced obese mice. J Physiol Biochem 2021.
13. Kazeminasab F, Marandi SM, Baharlooie M, Nasr-Esfahani MH, Ghaedi K. Modulation and bioinformatics screening of hepatic mRNA-lncRNAs (HML) network associated with insulin resistance in prediabetic and exercised mice. Nutr Metab (Lond) 2021; 18: 75.
14. Lai S, Du K, Shi Y, Li C, Wang G, Hu S, et al. Long Non-Coding RNAs in Brown Adipose Tissue. Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 3193-3204.
15. Ding C, Lim YC, Chia SY, Walet ACE, Xu S, Lo KA, et al. De novo reconstruction of human adipose transcriptome reveals conserved lncRNAs as regulators of brown adipogenesis. Nat Commun 2018; 9: 1329.
16. Schmidt E, Dhaouadi I, Gaziano I, Oliverio M, Klemm P, Awazawa M, et al. LincRNA H19 protects from dietary obesity by constraining expression of monoallelic genes in brown fat. Nat Commun 2018; 9: 3622.
17. Alvarez-Dominguez JR, Bai Z, Xu D, Yuan B, Lo KA, Yoon MJ, et al. De Novo Reconstruction of Adipose Tissue Transcriptomes Reveals Long Non-coding RNA Regulators of Brown Adipocyte Development. Cell Metab 2015; 21: 764-76.
18. van Meijel R, Blaak EE, Goossens GH. Adipose tissue metabolism and inflammation in obesity, in Mechanisms

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

and Manifestations of Obesity in Lung Disease 2019; Elsevier. p. 1-22.
19. Ghoshal S, Trivedi DB, Graf GA, Loftin CD. Cyclooxygenase-2 deficiency attenuates adipose tissue differentiation and inflammation in mice. J Biol Chem 2011; 286: 889-98.
20. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. Horm Mol Biol Clin Investig 2014; 19: 25-37.
21. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold- inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. Cell 1998; 92: 829-39.
22. Mercader J, Ribot J, Murano I, Felipe F, Cinti S, Bonet ML, et al. Remodeling of white adipose tissue after retinoic acid administration in mice. Endocrinology 2006; 147: 5325-32.
23. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature 2008; 454: 961-7.
24. 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.
25. 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.
26. Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. Endocr Rev 2006; 27: 728-35.
27. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012; 481: 463-8.
28. Kazeminasab F, Marandi SM, Ghaedi K, Safaeinejad Z, Esfarjani F, Nasr-Esfahani MH. A comparative study on the effects of high-fat diet and endurance training on the PGC-1α-FNDC5/irisin pathway in obese and nonobese male C57BL/6 mice. Appl Physiol Nutr Metab 2018; 43: 651-62.
29. Kazeminasab F, Marandi SM, Ghaedi K, Esfarjani F, Nasr-Esfahani MH. The Effect of Endurance Training and High-Fat Diet on PGC-1a/FNDC5/Irisin Pathway in Male C57BL/6 Mice. Sport Physiology 2019; 11: 63-80. [Farsi]
30. Shirkhani S, Marandi SM, Kazeminasab F, Esmaeili M, Ghaedi K, Esfarjani F, et al. Comparative studies on the effects of high-fat diet, endurance training and obesity on Ucp1 expression in male C57BL/6 mice. Gene 2018; 676: 16-21.
31. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? Nature 2012; 488: E9-10; discussion E10-1.
32. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. Circ Heart Fail 2012; 5: 812-8.
33. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. PLoS One 2012; 7: e38022.
34. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. Endocrinology 2008; 149: 6018-27.
35. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. Genes Dev 2012; 26: 271-81.
36. Abu-Odeh M, Zhang Y, Reilly SM, Ebadat N, Keinan O, Valentine JM, et al. FGF21 promotes thermogenic gene expression as an autocrine factor in adipocytes. Cell Rep 2021; 35: 109331.
37. Zadeh-vakili A, Danehsian Z. Epigenetic Regulation of Thermogenic Adipocytes Differentiation and Program: A New Approach to the Treatment of Obesity. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2019; 21: 174-87. [Farsi]
38. Jarroux J, Morillon A, Pinskaya M. History, discovery, and classification of lncRNAs. Adv Exp Med Biol 2017; 1-46.
39. Karbiener M, Scheideler M. MicroRNA Functions in Brite/Brown Fat - Novel Perspectives towards Anti-Obesity Strategies. Comput Struct Biotechnol J 2014; 11: 101-5. doi:
40. Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. Nature 2000; 408: 86-9.
41. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in Caenorhabditis elegans. Science 2001; 294: 858-62.
42. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? Nat Rev Genet 2008; 9: 102-14.
43. Yin QF, Yang L, Zhang Y, Xiang JF, Wu YW, Carmichael GG, et al. Long noncoding RNAs with snoRNA ends. Mol Cell 2012; 48: 219-30.
44. Karbiener M, Pisani DF, Frontini A, Oberreiter LM, Lang E, Vegiopoulos A, et al. MicroRNA-26 family is required for human adipogenesis and drives characteristics of brown adipocytes. Stem Cells 2014; 32: 1578-90.
45. Pisani DF, Djedaini M, Beranger GE, Elabd C, Scheideler M, Ailhaud G, et al. Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells into "Brite" (Brown-in-White) Adipocytes. Front Endocrinol (Lausanne) 2011; 2: 87.
46. Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, Opriessnig P, Papak C, Ailhaud G, et al. microRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPARgamma. Biochem Biophys Res Commun 2009; 390: 247-51.
47. Sun L, Trajkovski M. MiR-27 orchestrates the transcriptional regulation of brown adipogenesis. Metabolism 2014; 63: 272-82.
48. Kim SY, Kim AY, Lee HW, Son YH, Lee GY, Lee JW, et al. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPARgamma expression. Biochem Biophys Res Commun 2010; 392: 323-8.
49. Manoel Alves J, Handerson Gomes Teles R, do Valle Gomes Gatto C, Muñoz VR, Regina Cominetti M, Garcia de Oliveira Duarte AC. Mapping Research in the Obesity, Adipose Tissue, and MicroRNA Field: A Bibliometric Analysis. Cells 2019; 8: 1581.
50. Wu Y, Zuo J, Zhang Y, Xie Y, Hu F, Chen L, et al. Identification of miR-106b-93 as a negative regulator of brown adipocyte differentiation. Biochem Biophys Res Commun 2013; 438: 575-80.
51. Trajkovski M, Ahmed K, Esau CC, Stoffel M. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16. Nat Cell Biol 2012; 14: 1330-5.
52. Chen Y, Siegel F, Kipschull S, Haas B, Fröhlich H, Meister G, et al. miR-155 regulates differentiation of brown

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

and beige adipocytes via a bistable circuit. Nat Commun 2013; 4: 1769.
53. Feuermann Y, Kang K, Gavrilova O, Haetscher N, Jang SJ, Yoo KH, et al. MiR-193b and miR-365-1 are not required for the development and function of brown fat in the mouse. RNA Biol 2013; 10: 1807-14.
54. Mori M, Nakagami H, Rodriguez-Araujo G, Nimura K, Kaneda Y. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells. PLoS Biol 2012; 10: e1001314.
55. Grieco GE, Brusco N, Licata G, Nigi L, Formichi C, Dotta F, et al. Targeting microRNAs as a therapeutic strategy to reduce oxidative stress in diabetes. Int J Mol Sci 2019; 20: 6358.
56. Lorente-Cebrián S, Gonzalez-Muniesa P, Milagro F, Martinez JA. MicroRNAs and other non-coding RNAs in adipose tissue and obesity: emerging roles as biomarkers and therapeutic targets. Clin Sci 2019; 133: 23-40.
57. Cirillo F, Catellani C, Satori C, Lazzeroni P, Amarri S, Street ME. Obesity, insulin resistance, and colorectal cancer: could miRNA dysregulation play a role? Int J Mol Sci 2019; 20: 2922.
58. Bai Z, Chai XR, Yoon MJ, Kim HJ, Lo KA, Zhang ZC, et al. Dynamic transcriptome changes during adipose tissue energy expenditure reveal critical roles for long noncoding RNA regulators. PLoS Biol 2017; 15: e2002176.
59. Zhao XY, Li S, Wang GX, Yu Q, Lin JD. A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation. Mol Cell 2014 Aug 7; 55: 372-82.
60. Mi L, Zhao XY, Li S, Yang G, Lin JD. Conserved function of the long noncoding RNA Blnc1 in brown adipocyte differentiation. Mol Metab 2016; 6: 101-10.
61. Xiong Y, Yue F, Jia Z, Gao Y, Jin W, Hu K, et al. A novel brown adipocyte-enriched long non-coding RNA that is required for brown adipocyte differentiation and sufficient to drive thermogenic gene program in white adipocytes. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2018; 1863: 409-19.
62. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. Cell Metab 2016; 23: 770-84.
63. Cai R, Sun Y, Qimuge N, Wang G, Wang Y, Chu G, et al. Adiponectin AS lncRNA inhibits adipogenesis by transferring from nucleus to cytoplasm and attenuating Adiponectin mRNA translation. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2018; 1863: 420-32.
64. You L, Zhou Y, Cui X, Wang X, Sun Y, Gao Y, et al. GM13133 is a negative regulator in mouse white adipocytes differentiation and drives the characteristics of brown adipocytes. J Cell Physiol 2018; 233: 313-24.
65. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. N Engl J Med 2009; 360: 1500-8.
66. Huang X, Fu C, Liu W, Liang Y, Li P, Liu Z, et al. Chemerin-induced angiogenesis and adipogenesis in 3 T3-L1 preadipocytes is mediated by lncRNA Meg3 through regulating Dickkopf-3 by sponging miR-217. Toxicol Appl Pharmacol 2019; 385: 114815.
67. Liu H, Li H, Jin L, Li G, Hu S, Ning C, et al. Long Noncoding RNA GAS5 Suppresses 3T3-L1 Cells Adipogenesis Through miR-21a-5p/PTEN Signal Pathway. DNA Cell Biol 2018; 37: 767-77.
68. Wang GZ, Du K, Hu SQ, Chen SY, Jia XB, Cai MC, et al. Genome-wide identification and characterization of long non-coding RNAs during postnatal development of rabbit adipose tissue. Lipids Health Dis 2018; 17: 271.
69. Peschechera A, Juergen E. "Browning" of adipose tissue–regulation and therapeutic perspectives. Arch Physiol Biochem 2013; 119: 151-60.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]

Review Article

Non-coding RNAs in Brown Adipose Tissue and Thermogenesis

Kazeminasab F[1], Fathtabar L[2]

[1]Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, University of Kashan, Kashan, Iran, [2]Department of Health and Sports Medicine, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, I.R. Iran

e-mail: fkazeminasab@kashanu.ac.ir

Received: 27/08/2021 **Accepted**: 16/10/2021

Abstract

Obesity is caused by excessive accumulation of subcutaneous and visceral white adipose tissue and an imbalance between energy intake and consumption. Because the prevalence of obesity is increasing worldwide, prevention methods have become particularly important. In new anti-obesity strategies, in addition to limiting energy intake and increasing its consumption, energy dissipation in the form of heat or thermogenesis is considered. Because thermogenesis occurs primarily in brown adipose tissue (BAT), identifying BAT provides an opportunity to design an anti-obesity drug intervention by increasing energy expenditure and thermogenesis. Understanding the molecular and cellular pathways and regulatory factors, including non-coding RNAs involved in the thermogenesis process in BAT, is a crucial strategy for therapeutic applications against obesity and obesity-related diseases. Non-coding RNAs, including miRNAs and lncRNAs, are essential regulators in biological processes. Besides, miRNAs are a group of small non-coding RNAs with vital regulatory roles in regulating gene expression. Recent studies have also shown that BAT-specific non-coding RNAs play a key role in regulating the function of brown adipogenesis, browning of white adipose tissue (such as beige adipogenesis), and brown thermogenesis. In this study, miRNAs and lncRNAs related to genes involved in brown adipose tissue and thermogenesis were investigated. These miRNAs and lncRNAs may be used in the future as biomarkers and therapeutic targets for the prevention and treatment of obesity and obesity-related diseases.

Keywords: Non-coding RNAs, miRNA, lncRNA, Brown adipose tissue, Thermogenesis

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1400.23.1.6.0]