مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی پانزدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۳۲۱ ـ ۳۱۱ (شهریور ۱۳۹۲)

مقاله‌ی پژوهشی

تاثیر چاقی و کاهش وزن ناشی از تمرین‌های استقامتی بر بیان UCP3 mRNA در موش‌های نژاد C57BL/6

دکتر حمید محبی[۱]، دکتر هادی روحانی[۱]، دکتر صادق حسن نیا[۲]، دکتر نازنین پیروزنیا[۳]

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، ۲) گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ۳) گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه گیلان، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: رشت، کیلومتر ۸ جاده قزوین، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه گیلان، دکتر حمید محبی؛ e-mail: mohebbi_h@yahoo.com

چکیده

مقدمه: هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر چاقی و کاهش وزن ناشی از تمرین‌های استقامتی بر بیان ژن UCP3 mRNA در موش‌های چاق نژاد C57BL/6 بود. مواد و روش‌ها: ۲۴ سر موش نژاد C57BL/6 به مدت ۱۲ هفته از غذای پرچرب و ۶ سر دیگر (گروه NB) نیز از غذای معمولی تغذیه کردند. ۶ سر موش چاق (گروه OB) پس از دوره چاق شدن کشته شدند.۱۲ سر پس از دوره چاق شدن در دو گروه جداگانه تمرین با شدت بالا (گروه HI) (معادل ۷۵٪ VO2max) و تمرین با شدت پائین (گروه LI) (معادل ۵۰٪ VO2max) به مدت ۱۲ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین کردند. گروه کنترل (گروه OC) نیز تا پایان دوره بدون هیچ فعالیتی در قفس نگه‌داری شدند. وزن موش‌ها به صورت هفتگی اندازه‌گیری و ثبت شد. بیان ژنUCP3 در سطح mRNA در عضله‌ی دوقلوی موش‌ها با استفاده از روش Real Time PCR و FFA پلاسما به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. یافته‌ها: کاهش وزن گروه‌های تمرینی از هفته‌ی ۸ کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). میانگین میزان بیان نسبی UCP3 mRNA در گروه HI و LI به طور معنی‌داری کمتر از گروه OC بود (۰/۵±۰/۲۵ و۱/۰۴±۰/۹۶ واحد در مقابل ۲/۵۸±۰/۵۷ واحد، P<۰/۰۵). میانگین FFA در گروه OB و HI به طور معنی-داری کمتر از گروه LI بود (P<۰/۰۵). نتیجه‌گیری: زمانی که انرژی دریافتی افزایش یافته و در پی آن وزن بدن افزایش می‌یابد، UCP3 نیز افزایش می‌یابد تا گرمازایی و هم‌چنین اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش دهد. اما در مقابل، با کاهش وزن ناشی از فعالیت ورزشی، مقادیر UCP3 نیز کاهش می‌یابد تا با این روند مقابله کند.

واژگان کلیدی: چاقی، کاهش وزن، تمرین‌های استقامتی، UCP3 mRNA

دریافت مقاله: ۹۱/۱۱/۱۴ـ دریافت اصلاحیه: ۹۱/۱۲/۱۳ ـ پذیرش مقاله: ۹۱/۱۲/۱۶

مقدمه

تغییرات وزن در طول عمر بستگی به تعامل عوامل رفتاری، ارثی و محیطی دارد. تنظیم وزن بدن و هموستاز انرژی مربوط به سازوکارهای تنظیمی پیچیده است که تعادل بین انرژی دریافتی، انرژی مصرفی و ذخیره‌ی انرژی را حفظ می‌کند. عوامل ژنتیکی، نقش مهمی را در این تنظیم ایفا می‌نمایند.[۱،۲] بر اساس داده‌های علمی تا امروز، ۳۰ تا ۷۰٪ از چاقی ناشی از عوامل ژنتیکی است.[۳] پژوهش‌های متعددی ارتباط بین تغییرات توالی DNA در ژن‌های خاص و فنوتیپ-های چاقی را نشان داده‌اند که ۴۲۶ یافته، ارتباط مثبتی را با ۱۲۷ ژن گزارش کرده‌اند.[۴] در همین راستا، ۲۲ ژن وجود دارند که ارتباط هر یک از آن‌ها با فنوتیپ‌های چاقی توسط کمینه ۵ مطالعه مورد تایید قرار گرفته[۴] که پروتئین جفت نشده ۳ (UCP3) یکی از این ژن‌هاست.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

UCP3 به واسطه‌ی افزایش انتقال پروتون از غشای داخلی میتوکندری، گرمازایی سازشی را در عضله کاتالیز می‌کند.[۵] نشت پروتون‌ها از راه UCP3، اکسیداسیون سوبسترا را از فسفریلاسیون ADP به ATP جدا کرده و منجر به مصرف سریع اکسیژن و تولید گرما می‌شود. بنابراین، شرایطی که در آن تغییرات متابولیکی رخ دهد (از جمله پس از فعالیت ورزشی، پس از کاهش وزن) می‌تواند منجر به پاسخ بیان mRNA و پروتئین UCP3 شود. به علاوه، افزایش پروتئین UCP3 سبب افزایش در اکسیداسیون چربی می‌شود که در ارتباط با کاهش وزن و چربی بدن مورد توجه است.[۶]

حمایت از نقش UCP3 در تنظیم وزن بدن، برگرفته از پژوهشی روی زنان چاق می‌باشد که مشاهده نمودند پس از ۶ هفته محدودیت رژیم غذایی، کاهش وزن در آزمودنی‌هایی که بیشترین پاسخ را داشتند و ۴۳٪ بیشتر از سایرین وزن از دست داده بودند، به میزان ۵۱٪ گرمازایی بیشتر و ۲۵٪ UCP3 mRNA بالاتری بود.[۷] بر اساس این مشاهدات، نقش UCP3 در تنظیم وزن بدن بیشتر مورد توجه قرار گرفت. در همین راستا، با افزایش مصنوعی بیان ژن UCP3 در موش‌ها یافته‌ها نشان داد این موش‌ها پرخوری می‌کردند اما در مقایسه با موش‌های معمولی لاغرتر بودند.[۸]

برخلاف وجود پژوهش‌هایی که افزایش UCP3 را تحت شرایط کاهش وزن گزارش کرده‌اند، مطالعاتی نیز کاهش یا عدم تغییر UCP3 را پس از کاهش وزن ناشی از محدودیت غذایی مشاهده کردند. به عنوان نمونه، نشان داده شد تغییرات محتوای UCP3 ارتباط بسیار بالایی با تغییرات نمایه‌ی توده‌ی بدن[i] و وزن بدن داشت.[۹] بر این اساس، پیشنهاد گردیده توانایی حفظ محتوای بالای UCP3 در هنگام برنامه‌های کاهش وزن می‌تواند از راه حفظ اکسیداسیون بالای اسیدهای چرب، روند کاهش وزن را تسهیل نماید.[۹] مارزولو و همکاران (۲۰۰۰) نیز نشان دادند UCP3 mRNA پس از یک دوره محدودیت غذایی برای کاهش ۲۰٪ از وزن بدن در موش‌های چاق و لاغر تغییری نمی‌کند، اما پس از بازیابی ۵۰٪ از وزن از دست داده، UCP3 mRNA در موش-های چاق افزایش (۵ برابر) و در موش‌های لاغر کاهش معنی‌داری داشت.[۱۰] به نظر می‌رسد تغییرات UCP3 تحت تاثیر عوامل زیادی در پاسخ به کاهش وزن متفاوت است. با این حال، این عوامل به طور کامل شناخته نشده‌اند.

عضله‌ی اسکلتی برای این که در انرژی مصرفی استراحتی کل بدن بسیار مهم است،[۱۱] می‌تواند محل مهمی در پژوهش‌های مربوط به چاقی باشد. نشان داده شده یک وهله فعالیت ورزشی منجر به تنظیم مثبت آنی در نسخه‌برداری و بیان UCP3 mRNA در عضله‌ی اسکلتی انسان می‌شود.[۱۲-۱۴]

پژوهش تاثیر فعالیت ورزشی بر تنظیم UCP3 می‌تواند در ارتباط با کنترل وزن و کاهش چاقی مفید باشد. عمده مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین کاهش وزن و UCP3 پرداخته‌اند، کاهش وزن ناشی از محدودیت غذایی را مورد مطالعه قرار داده‌اند که میزان و دوره‌ی زمانی محدودیت غذایی در این بررسی‌ها متفاوت بوده است. بنابراین، بررسی ارتباط بین کاهش وزن ناشی از تمرین‌های ورزشی و UCP3 می‌تواند سوخت و ساز مولکولی کاهش وزن ناشی از تمرین‌های ورزشی را در نمونه‌های چاق روشن‌تر سازد. پژوهش‌های متعددی کاهش بیان UCP3 mRNA و پروتئین UCP3 در عضله‌ی اسکلتی آزمودنی‌های تمرین کرده و یا در اثر تمرین‌های استقامتی نشان داده‌اند.[۱۵-۱۷] اگرچه، محتوای پروتئین UCP3 پس از تمرین‌های استقامتی کاهش می‌یابد، اما فرضیه‌ی پژوهش حاضر این است که استفاده از تمرین‌هایی برای کاهش وزن که کاهش کمتری را در UCP3 ایجاد کند، می‌تواند امتیازی برای برنامه‌های کاهش وزن باشد. تصور می‌رود یک دوره‌ی تمرینی با شدت‌های متفاوت منجر به تغییرات متفاوتی در بیان UCP3 mRNA و محتوای پروتئین آن در عضله می‌گردد. بنابراین هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر ۱۲ هفته مصرف غذای چرب و ۱۲ هفته تمرین‌های استقامتی با دو شدت بالا و پایین بر تغییرات وزن و بیان UCP3 mRNA در موش‌های نر نژاد C57BL/6 بود.

مواد و روش‌ها

تعداد ۳۰ سر موش سوری نژاد C57BL/6 (۳-۴ هفته‌ای؛ ۱۰-۱۵ گرم) که پاسخ بهتری به غذاهای پرچرب می‌دهند و زودتر چاق می‌شوند از انستیتو پاستور ایران خریداری شد. مطالعه‌ی حاضر پس از تایید کمیته‌ی پژوهشی دانشگاه گیلان و با رعایت دستورالعمل حمایت از حیوانات آزمایشگاهی اجرا شد. موش‌ها به مدت ۲ هفته در حیوان‌خانه پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری ایران برای سازگار شدن با محیط جدید، بدون هیچگونه اعمال مداخله‌ای

i- Body mass index

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

در قفس‌های ویژه (در هر قفس ۴ سر) نگه‌داری، و در طول این مدت از غذای استاندارد تغذیه شدند. به منظور شناسایی موش‌ها، شماره‌های فلزی (تگ) روی گوش آن‌ها نصب شد. پس از دوره‌ی سازگاری، موش‌ها وزن کشی شده و پس از همگن کردن میانگین وزن، به دو دسته رژیم غذایی پرچرب (۲۴ سر در ۴ گروه) و معمولی (۶ سر در یک گروه) تقسیم شدند. در ادامه، موش‌ها در قفس‌های ۲ تایی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند. دمای محیط روی ۲۳ درجه‌ی سانتی‌گراد و دوره روشنایی ـ تاریکی نیز ۱۲:۱۲ ساعت تنظیم شد.

موش‌ها به مدت ۳ ماه در شرایط بی‌تحرکی و مصرف غذای پرچرب (۶۰٪ چربی) یا مصرف غذای معمولی (۳۵٪ چربی) قرار گرفتند. در پایان این مرحله، ۱۲سر موش (۶ سر موش چاق [گروه OB] و ۶ سر موش غیرچاق [گروه NB]) برای اندازه‌گیری‌های پایه کشته شدند و ۱۸ سر دیگر از موش‌های چاق به صورت تصادفی در ۳ گروه کنترل چاق (OC)، تمرین استقامتی با شدت بالا (HI) و تمرین استقامتی با شدت پائین (LI) در مرحله‌ی تمرین به کار گرفته شدند. تمرین‌ها برای مدت ۱۲ هفته، هر هفته ۵ جلسه انجام شد و در طی این مدت گروه OC بدون انجام هیچ‌گونه فعالیتی در قفس نگهداری شدند. به منظور آشنایی و سازگاری موش‌ها با دویدن روی نوار گردان جوندگان، مدت تمرین در دو هفته اول در هر جلسه ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۷-۱۰ متر بر دقیقه بود. در ۱۰ هفته‌ی بعدی موش‌ها روی نوار گردان (۸ کاناله، شرکت دانش سالار ایرانیان) با شیب ۵ درجه و با سرعت ۱۵ متر در دقیقه (معادل ۵۰٪ اکسیژن مصرفی بیشینه)[۱۸] به مدت ۶۰ دقیقه در گروه با شدت پایین و با سرعت ۲۲ متر در دقیقه (معادل ۷۵٪ اکسیژن مصرفی بیشینه)[۱۸] به مدت ۴۱ دقیقه در گروه با شدت بالا تمرین کردند (حجم تمرین= ۹۰۰ متر در هر جلسه).

دسترسی گروه کنترل به غذا و آب به صورت آزادانه بود و مقدار غذای موش‌های گروه‌های تمرینی برابر با گروه کنترل در اختیار حیوانات قرار گرفت تا اثر تمرین‌ها، در ایجاد تعادل منفی انرژی برای کاهش وزن به واسطه دریافت غذای زیاد از بین نرود. برنامه و طرح اجرای پژوهش در شکل ۱ به اختصار ترسیم شده است (شکل ۱).

موش‌ها در دوره‌ی چاق شدن از غذای پرچرب (۶۰٪ چربی) تغذیه می‌کردند. غذای یاد شده به سفارش پژوهش‌گر توسط پلت‌سازی انستیتو سرم‌سازی رازی تهیه شد. پس از دوره‌ی چاق شدن و با شروع مرحله‌ی برنامه‌ی تمرینی، موش‌ها از غذای استاندارد تغذیه شدند. در دوره‌ی تمرینی، هر روز مقدار غذای دریافتی در گروه کنترل اندازه‌گیری شده و به همان میزان برای موش‌های گروه تمرینی برای روز بعد در قفس‌های حیوانات قرار داده شد. وزن موش‌ها هفته‌ای یک بار با استفاده از ترازوی وزن کشی آزمایشگاهی (مدل EK-4000H، شرکت AND ـ آمریکا) با دقت ۰/۱ گرم اندازه‌گیری و ثبت می‌شد.



شکل ۱- پروتکل و طرح اجرای پژوهش

موش‌ها به روشی استاندارد و با رعایت دستورالعمل استفاده از حیوانات آزمایشگاهی کشته شدند. عضله‌ی دوقلو موش‌ها از بدن جدا شده و با سرم شسته و به محلول RNAlater (شرکت سیناژن ـ ایران) آغشته شده تا محتوای RNA بافت پایـدار بماند. سپس بافت در درون میکروتیوب‌های ویژه (Cryo.s، شرکت greiner bio-one ـ آلمان) قرار داده شد. بلافاصله بعد میکروتیوب‌ها در نیتروژن مایع منجمد شده و تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای ارزیابی کمی مقدار بیان ژن UCP3 از سینتیک Relative Real time PCR و روش فلوئورسانس سایبرگرین[i] استفاده شد. به این منظور، از دو کیت استخراج Total RNA از بافت عضله (AccuZol™,BiONEER) و کیت سنجش مقدار RNA (RealQ PCR Master Mix, Ampliqon) و فرمول Pfaffle [۱۹] استفاده شد.

برای استخراج RNA کل، مقدار ۹۰۰ میکرولیتر از محلول AccuZol™ به نمونه اضافه و با استفاده از هموژنایزر (miccra مدل D-1، ـ آلمان)، بافت دوبار به مدت ۳۰ ثانیه هموژنایز شد. سپس به مدت ۱۰ دقیقه با استفاده از

i- SYBER Green

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

سانتریفیوژ یخچال‌دار (SIGMA مدل 3-30k، ـ آلمان) در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد با سرعت ۱۲۰۰۰rpm سانتریفیوژ شد تا ناخالصی‌های نمونه جدا شوند. پس از جداسازی ناخالصی‌ها، مقدار ۹۰۰ میکرولیتر کلروفرم نیز اضافه، و محلول به مدت ۱۵ ثانیه به شدت مخلوط شد. محلول اخیر به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و با سرعت ۱۲۰۰۰rpm سانتریفیوژ گردید. سپس قسمت مایع بالایی محلول جدا شده به یک میکروتیوب جدید منتقل و هم حجم آن ایزوپروپیل الکل اضافه و مخلوط گردید، و دوباره به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه و بلافاصله بعد از انکوباسیون به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد با سرعت ۱۲۰۰۰rpm سانتریفیوژ شد. پس از برداشتن محلول بالایی، رسوب باقی‌مانده با ۹۰۰ میلی‌لیتر اتانل ۷۵٪ مخلوط و دوباره به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و با سرعت ۷۵۰۰rpm سانتریفیوژ شد. سپس محلول بالایی حذف، رسوب را خشک کرده و در آب DEPC Treated Water مخلوط، و غلظت نمونه Total RNA براساس دستورالعمل کیت BiONEER خوانده شد.

برای ساخت cDNA از آنزیم RevertAid™M-MuLVReverseTranscriptase (شرکت Fermentas) استفاده شد. برای این کار ۵ میکروگرم از Total RNA مرحله‌ی قبل را با ۵ میکروگرم پرایمر Oligo(dT)18 مخلوط و با آب دیونیزه RNase free به حجم ۱۱ میکرولیتر رسانده شد و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه، و بلافاصله روی یخ قرار داده شد. سپس، به محلول اخیر ۴ میکرولیتربافر5X، ۲ میکرولیترdNTP ۱۰ میلی مولار و ۲۰ واحد آنزیم مهارکننده‌ی ریبونوکلئاز اضافه، و حجم نهایی به ۱۹ میکرولیتر رسانده شد. پس از ۵ دقیقه انکوبه کردن محلول در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، به آن ۲۰۰ واحد آنزیم Reverse Transcriptase اضافه شد. محلول به مدت یک ساعت در ۴۲ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه، و برای توقف واکنش دوباره به مدت ۱۰ دقیقه در ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد.

یک جفت پرایمر (شرکت سیناژن ـ ایران) برای ارزیابی ژن هدف و یک جفت برای ژن رفرنس تهیه شد. پرایمرهای 5′-CCAACATCACAAGAAATGC-3′ F و 5′-TACAAACATCATCACGTTCC-3′ R برای ژن UCP3 و پرایمرهای 5′-TCAGTAACACAGTTCCACCC-3′ F و 5′-GTTCAAATGAATCTTCAGAGCAT-3′ Rبرای ژن بتا ۲ میکروگلوبولین استفاده شد.

قبل از انجام هرگونه واکنش Real time PCR و به منظور حصول اطمینان از عدم تشکیل باندهای غیر اختصاصی در یک شرایط دمایی و غلظتی مطمئن، در دستگاه ترموسایکلر[i] شرایط دمایی مناسب و مقادیر غلظتی برای پرایمرها به دست آمد. پس از آن همسو با شرایط به دست آمده‌ی اخیر، Real time PCR انجام شد. محصولات به دست آمده از PCR اول در پروفایل‌های زمانی مختلف برای صحت باند قوی از محصول اصلی ژن مورد نظر و عدم حضور باندهای غیر اختصاصی در آگاروز ۲٪ الکتروفورز شد. بهترین دما و غلظت مناسب از پرایمرها از روی ژل آگاروز انتخاب و در دستگاه Real time PCR تکرار، و وجود یا عدم وجود باند واحد اختصاصی و باندهای غیر اختصاصی با مرحله‌ی منحنی ذوب[ii] مورد بررسی قرار گرفت. در جدول ۱ شرایط دمایی مناسب برای انجام PCR ارایه شده است.

جدول ۱- شرایط دمایی، زمان و تعداد چرخه هر مرحله از PCR

مرحله	دما (درجه سانتی‌گراد)	زمان	چرخه
Initial Denaturation	۹۵	۱۵ دقیقه	۱
Denaturation	۹۵	۲۰ ثانیه	
Annealing	۶۰	۶۰ ثانیه	۴۰
Extension	۷۲	۳۰ ثانیه	
Final extension	۷۲	۱۰ دقیقه	۱

برای انجام Relative Real time PCR، به ازای ۲۰ میکرولیتر حجم واکنش RT-PCR، ۱ میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای توالی ژن هدف (UCP3) و ژن رفرنس (بتا ۲ میکروگلوبولین) با غلظت ۱۰ پیکومول و ۵ میکرولیتر از توالی الگو (cDNA به دست آمده از مرحله‌ی قبل) به میکروپلیت ویژه‌ی کیت اضافه و حجم آن با آب RNase free به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد. مخلوط به دست آمده به خوبی تکان داده و به مدت ۲ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰rpm سانتریفیوژ شد، و بر اساس پروفایل دمایی و زمانی در دستگاه Real time PCR قرار داده شد. براساس رفتارهای تعیین شده از نمونه‌هایRNA استخراج شده از بافت عضله، چرخه‌ی

i- Thermocycler
ii- Melting curve

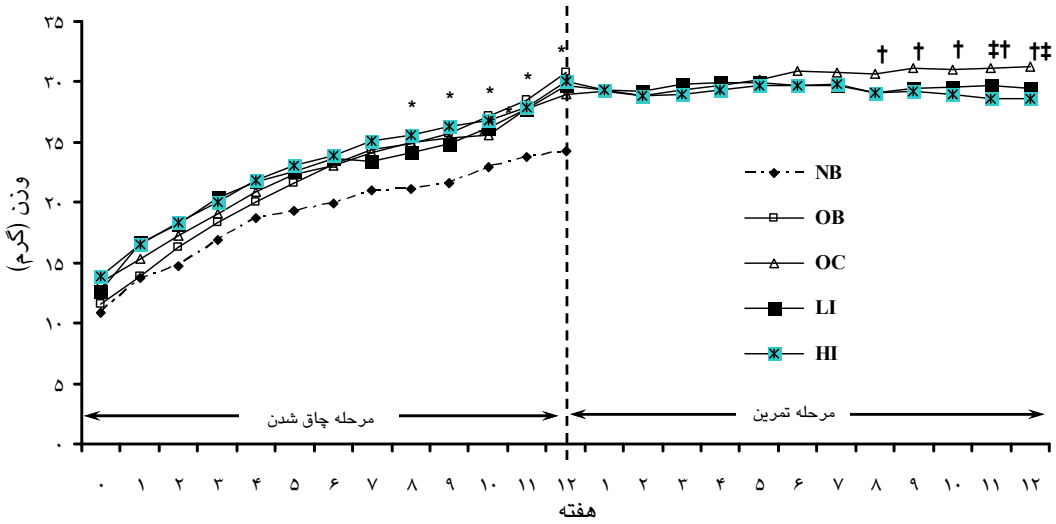
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

آستانه (CT)[i] برای تمام نمونه‌ها مشخص شد. بر اساس مقدار محاسبه شده برای کارایی PCR[ii](E) هر نمونه، از فرمول Pfaffle برای مقایسه بیان دو نمونه استفاده گردید.

یافته‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تغییرات میانگین متغیرها به کار رفت. در صورت مشاهده‌ی تغییر معنی‌دار از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام آزمون‌ها در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف و در هفته‌های مراحل چاق شدن و تمرین در نمودار ۱ نشان داده شده است. وزن گروه‌هایی که غذای پرچرب مصرف کردند (OB، OC، HI و LI) نسبت به گروه NB از هفته‌ی پنجم اختلاف معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵)، که این اختلاف تا پایان ۱۲ هفته رو به افزایش بود. این افزایش وزن در ۴ گروه آزمایشی به طور میانگین حدود ۱۸٪ بیشتر از گروه پایه معمولی (NB) بود که در هفته ۱۲ به ۲۳٪ رسید (نمودار ۱).



نمودار ۱- تغییرات وزن موش‌ها در طی مرحله‌ی چاق شدن و مرحله‌ی تمرین. * تفاوت معنی‌دار گروه‌های چاق نسبت به گروه پایه معمولی، † تفاوت معنی‌دار گروه‌های تمرینی با گروه کنترل چاق، ‡ تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های تمرینی.NB= معمولی پایه، OB= چاق پایه، OC= کنترل چاق، LI= تمرین با شدت پائین، HI= تمرین با شدت بالا.

در مرحله‌ی تمرین، دو گروه تمرینی به همراه گروه کنترل چاق مورد بررسی قرار گرفتند، که کاهش وزن گروه‌های تمرینی از هفته‌ی ۶ شروع به تمایز نسبت به گروه OC نمود و در هفته ۸، این تمایز و کاهش وزن معنی‌دار شد (P<۰/۰۵)؛ به گونه‌ای که درصد کاهش وزن در گروه‌های تمرینی به طور میانگین در هفته ۶ حدود ۵٪ نسبت به گروه OC بود، و این مقدار در هفته‌ی ۱۲ تمرین به ۷٪ رسید. جالب توجه این که تفاوت کاهش وزن بین دو گروه تمرینی (بین HI و LI) از هفته ۹ نمود پیدا کرد و در هفته‌ی ۱۱ و ۱۲ تفاوت معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). در واقع، میزان کاهش وزن در گروه HI نسبت به گروه LI بیشتر بود، به گونه‌ای که درصد تغییرات وزن پس از ۱۲ هفته در گروه HI در حدود ۸٪ بود اما در گروه LI در حدود ۵/۵٪ بود.

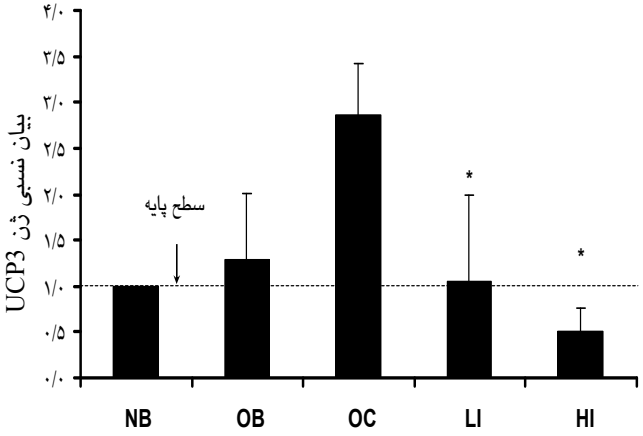
میانگین میزان بیان نسبی UCP3 mRNA در گروه HI و LI به طور معنی‌داری کمتر از گروه OC بود (به ترتیب ۰/۵±۰/۲۵ و ۱/۰۴±۰/۹۶ واحد برای HI و LI در مقابل ۲/۵۸±۰/۵۷ واحد، P<۰/۰۵) (نمودار ۲).

در مرحله‌ی چاق شدن، میزان افزایش وزن در گروه‌های OB وOC با استفاده از محاسبه‌ی اختلاف وزن هر یک از موش‌ها در هفته‌ی آخر قبل از کشته شدن، نسبت به میانگین وزن گروه NB به دست آمد. هم‌چنین، میزان کاهش وزن بر اساس تفاوت وزن هر یک از موش‌ها در گروه‌های LI و HI نسبت به میانگین وزنی گروه OC در آخرین هفته‌ی قبل از

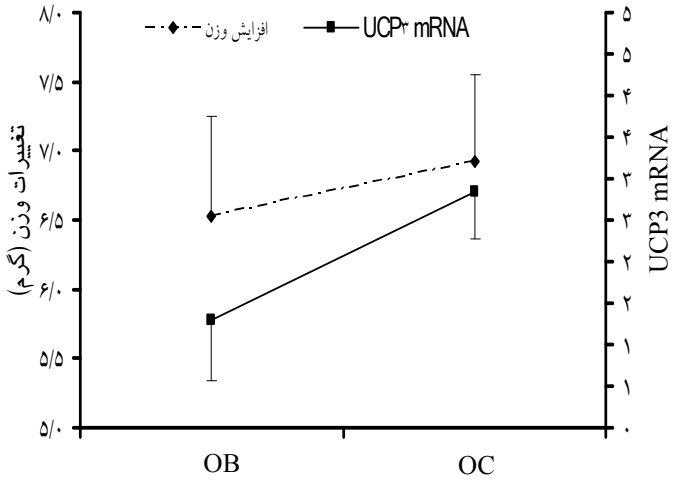
i- Critical threshold
ii- Efficiency

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

کشته شدن محاسبه گردید، سپس با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون، ارتباط این متغیرها با میزان بیان نسبی mRNAUCP3 بررسی شد. اگرچه، یافته‌ها نشان داد ارتباط بین این دو متغیر از نظر آماری معنی‌دار نیست (r=۰/۳۲، p=۰/۳۷ و r=۰/۳۶، p=۰/۲۵ به ترتیب برای افزایش و کاهش وزن)، اما همچنان که در نمودار ۳ و ۴ ملاحظه می‌گردد، تغییرات بیان ژن UCP3 با تغییرات وزن (چه کاهش و چه افزایش) همسو است و تمایل به تنظیم مثبت در هنگام افزایش وزن و تنظیم منفی در هنگام کاهش وزن دارد.

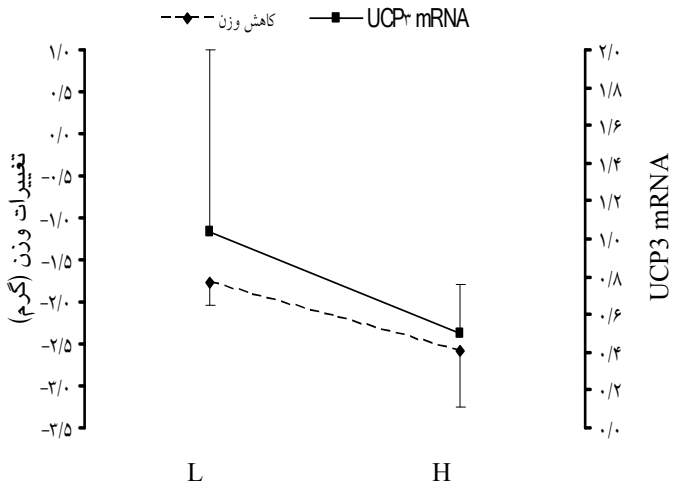


نمودار ۲- میانگین تغییرات بیان نسبی UCP3 mRNA نسبت به گروه پایه. * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه OC (p<۰/۰۵)؛ NB= معمولی پایه، OB= چاق پایه، OC= کنترل چاق، LI= تمرین با شدت پائین، HI= تمرین با شدت بالا.

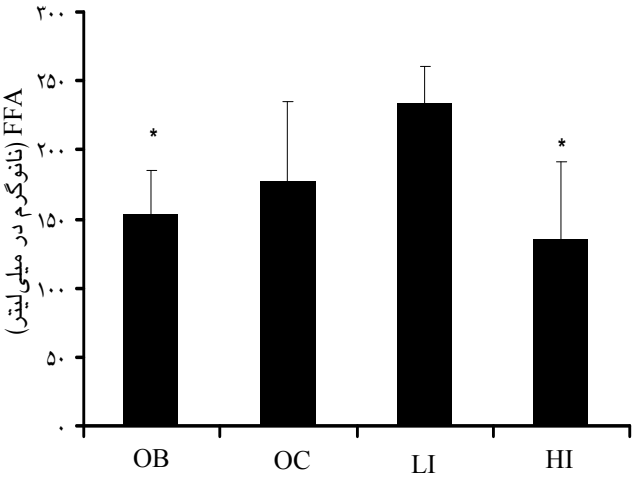


نمودار ۳- تغییرات بیان نسبی mRNAUCP3 و افزایش وزن موش‌ها؛ OB= چاق پایه، OC= کنترل چاق.

میانگین FFA در گروه OB و HI به طور معنی‌داری کمتر از گروه LI بود (۱۵۲/۸±۵۸/۱ و ۱۳۵/۷±۴۳/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر در مقابل ۲۳۳/۸±۵۵/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر؛ P<۰/۰۵). با این حال، میانگین آن در گروه OC تفاوتی با دیگر گروه‌ها نداشت (نمودار ۵).



نمودار ۴- تغییرات بیان نسبی mRNAUCP3 و کاهش وزن موش‌ها؛ LI= تمرین با شدت پائین، HI= تمرین با شدت بالا.



نمودار ۵- میانگین غلظت اسیدهای چرب پلاسما. * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه LI (P<۰/۰۵)؛ OB= چاق پایه، OC= کنترل چاق، LI= تمرین با شدت پائین، HI= تمرین با شدت بالا.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد UCP3 در اثر مصرف غذای چرب، افزایش وزن و هم‌چنین تحت تاثیر تمرین‌های ورزشی و کاهش وزن تغییرات مهم و قابل توجهی دارد. UCP3 در انسان و موش به ترتیب روی کروموزوم ۱۱ و ۷ قرار دارد و در مطالعات پیشین نیز نشان داده شده این ناحیه با میزان سوخت و ساز پایه ارتباط دارد.[۲۰] بسیاری از بررسی‌ها، ارتباط پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن UCP3 را با تغییرات ترکیب بدن و انرژی مصرفی نشان داده‌اند[۲۱-۲۳] و بیان UCP3 mRNA ارتباط مثبتی با انرژی مصرفی هنگام خواب داشته، و ارتباط منفی با تغییرات نمایه‌ی توده‌ی بدن دارد. زنانی که «پاسخ‌ده به تغذیه[i]» بودند، بیان ژن UCP3 بالاتری داشتند و نسبت به زنانی که «مقاوم به تغذیه[ii]» بودند، وزن بیشتری را کم کردند.[۷] یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد بیان UCP3 mRNA در گروه‌هایی که کاهش وزن داشتند، کمتر از گروه کنترل بود. این یافته در تایید یافته‌های پژوهش‌های دیگر بود که نشان دادند آزمودنی‌های چاقی که کاهش وزن داشتند، بیان UCP3 mRNA کمتری را نسبت به گروه کنترل داشتند.[۲۴] جالب این که موش‌هایی که در گروه OB به مدت ۱۲ هفته غذای پرچرب مصرف کردند و چاق بودند، افزایش بیان ژن UCP3 را نشان دادند، اما این افزایش بیان ژن در گروه OC برخلاف این که غذای پرچرب را قطع کرده بودند، ولی چاق بودند نیز وجود داشت. دیگران نیز دریافتند موش‌هایی که افزایش بیان ژن UCP3 را به صورت مصنوعی داشتند، پرخوری می‌کردند، اما نسبت به گروه کنترل، افزایش وزن کمتری را داشتند.[۸] بر این اساس، افزایش بیان ژن UCP3 در سطوحی بیش از حد فیزیولوژی (۶۶ برابر افزایش) سبب کاهش وزن و چربی بدن در مقایسه با موش‌های کنترل شد. علاوه بر این، اکسیژن مصرفی استراحتی در موش‌های تراریخته به طور معنی‌داری بالاتر از موش‌های گروه کنترل بود.[۸] این یافته‌ها در پژوهش هورواث و همکاران[۲۵] نیز مشاهده شد که افزایش بیان ژن UCP3 را در حد فیزیولوژی (۴ برابر افزایش) در موش‌ها ایجاد کرده بودند. آن‌ها مشاهده کردند که موش‌های تراریخته به طور معنی‌داری غذای بیشتری مصرف می‌کردند، اما چربی کمتری را داشتند. هم‌چنین، اندازه‌گیری اکسیژن مصرفی نشان داد میزان سوخت و ساز استراحتی در موش‌های تراریخته به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود.[۲۵] در مقابل، پژوهش‌های دیگری نیز نشان داده‌اند تفاوتی در بیان ژن UCP3 بین افراد چاق و لاغر وجود ندارد.[۸،۲۶] اما در مقابل، بیان UCP3 mRNA در پاسخ به چاقی تمایل به افزایش در عضله داشت.[۲۷] اندازه‌گیری اکسیژن مصرفی استراحتی و حین فعالیت به همراه میزان غذای دریافتی موش‌ها در دوره‌ی چاق شدن در پژوهش حاضر می‌توانست ارتباط بین تغییرات بیان ژن UCP3 و انرژی دریافتی را روشن‌تر نماید که از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌باشد. با این حال، یافته‌های پژوهش حاضر به همراه یافته‌های پژوهش‌های یاد شده، همگی نشان‌دهنده‌ی ارتباط بین UCP3 و چاقی و تغییرات وزن هستند. اگرچه در ظاهر یافته‌ها غیرهمسو دیده می‌شوند، اما باید عنوان نمود پژوهش‌های پیشین با دستکاری UCP3 به بررسی تغییرات فیزیولوژی و سوخت و سازی بدن در پی آن پرداخته‌اند، در حالی که در مقابل، در پژوهش حاضر، با دستکاری وزن بدن، تغییرات ژن UCP3 بررسی گردید. به نظر می‌رسد این دو علت و معلول یکدیگر باشند بنابراین، افزایش بیان UCP3 mRNA در پی افزایش وزن، سازوکاری است که بدن برای مقابله با تغییرات وزن به کار می‌گیرد تا از افزایش بیش از حد وزن در اثر مصرف غذای پرچرب و افزایش انرژی دریافتی پیشگیری نماید.

این موضوع نیز در پژوهش حاضر مشاهده شد که میزان بیان UCP3 mRNA در گروه‌های تمرینی به نسبت کمتر از گروه‌های کنترل بود. با این حال این کاهش در گروهی که با شدت بالا تمرین می‌کردند بیشتر از گروهی بود که با شدت پایین تمرین می‌کردند. بر اساس پژوهش‌های قبلی، اگرچه بیان UCP3 mRNA پس از فعالیت ورزشی حاد افزایش می‌یابد،[۱۲-۱۴] اما پژوهش‌های متعدد، کاهش بیان UCP3 mRNA[۲۸] و پروتئین UCP3[۱۷،۲۹] را در عضله‌ی اسکلتی آزمودنی‌های تمرین کرده نشان داده‌اند. تضاد در افزایش UCP3 mRNA پس از یک جلسه فعالیت ورزشی و کاهش آن پس یک دوره برنامه‌ی تمرینی یا در ورزشکاران استقامتی بیانگر این است که به احتمال زیاد فعالیت ورزشی به خودی خود اثری بر بیان ژن UCP3 ندارد.[۱۷] باس و همکاران[۱۵] گزارش نمودند در مقابل آثار حاد فعالیت ورزشی، تمرین‌های ورزشی استقامتی به مدت ۸ هفته دویدن روی نوارگردان سبب کاهش ۷۶ و ۵۹٪ در UCP3 mRNA در

i- Diet responsive
ii- Diet resistant

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

عضلات نعلی و درشت نی قدامی در موش‌ها می‌شود. پژوهش‌گران اذعان نمودند که در وضعیت تمرین‌کرده نیازی برای کارآیی متابولیکی بالا با کاهش بیان mRNA پروتئین-های UCP در عضلات اسکلتی همراه است که هدررفت انرژی را کاهش خواهد داد. در پژوهش دیگری[۱۴] نیز گزارش شده مردان تمرین‌کرده‌ی استقامتی، کاهش معنی‌دار سطح UCP3 mRNA را در عضلات چهارسر ران در مقایسه با مردان تمرین نکرده داشتند و UCP3 mRNA به طور منفی با بیشینه اکسیژن مصرفی این آزمودنی‌ها همراه بود. پایین بودن محتوای UCP3 پس از تمرین‌ها پیشنهاد می‌کند که سازگاری‌ای وجود دارد که با افزایش ناشی از تمرین‌های استقامتی در کارایی تولید ATP هوازی همخوانی دارد.[۳۰]

از سوی دیگر، نقش اسیدهای چرب آزاد پلاسما نیز در تنظیم ژن UCP3 مهم شمرده شده است. بر این اساس، به منظور متمایز کردن اثر فعالیت ورزشی از اثر افزایش اسیدهای چرب ناشی از فعالیت ورزشی، بیان ژن UCP3 mRNA قبل و ۴ ساعت پس از یک فعالیت ورزشی ۲ ساعته ارزیابی شد.[۱۴] یافته‌های این پژوهش نشان داد تغییرات UCP3 mRNA پس از فعالیت ورزشی، ناشی از تغییرات سطح اسیدهای چرب پلاسما است. علاوه بر این، در پژوهش‌های غیر مرتبط با تمرین‌های ورزشی نیز این موضوع اثبات شده است. مشاهده شده روزه‌داری و مصرف غذای پرچرب در جوندگان سبب تنظیم مثبت بیان UCP3 mRNA می‌شود.[۳۱] این دو وضعیت، آثار متضادی بر انرژی مصرفی دارند اما هر دو موجب افزایش غلظت FFA پلاسما و افزایش میزان اکسیداسیون چربی می‌شوند. تنظیم مثبت بیان UCP3 mRNA و افزایش غلظت FFA پلاسما در موش‌های ob/ob و db/db نیز مشاهده شده است.[۳۲] به طور مشابه، در عضله‌ی اسکلتی انسان نیز، تنظیم مثبت بیان UCP3 mRNA در بیماران دیابتی نوع ۲ یا چاق[۲۷،۳۳] و در حین روزه‌داری[۳۴] گزارش شده که ویژگی مشترک این شرایط، بالا بودن FFA پلاسماست. در واقع، اسیدهای چرب به طور مستقیم یا غیرمستقیم باعث افزایش بیان ژن UCP3 می‌گردد، زیرا تزریق چربی[۳۵] و مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط اتوموکسیر[i] (که منجر به تجمع سیتوزولی اسیدهای چرب می‌شود)[۳۶] سبب افزایش بیان ژن UCP3 در جوندگان می‌گردد. این داده‌ها نشان می‌دهد UCP3 نقشی بالقوه را به عنوان تسهیل کننده اکسیداسیون چربی دارد. در همین راستا، موش‌هایی که به طور مصنوعی افزایش بیان ژن UCP3 را داشتند، در پاسخ به مصرف غذای پرچرب، افزایش اکسیژن مصرفی،[۳۷] افزایش وزن کمتر،[۸] کاهش در تجمع چربی‌های درون سلولی[۳۸] و هم‌چنین، محافظت در مقابل مقاومت انسولینی ناشی از چربی[۳۹] را در مقایسه با موش‌های طبیعی گروه کنترل نشان دادند. در مقابل، مصرف غذای پرچرب در موش‌های فاقد ژن UCP3 (UCP3-/-) منجر به افزایش تجمع چربی‌های درون سلولی،[۳۸] افزایش اسیدهای چرب پلاسما و تمایل به افزایش وزن[۴۰،۲۴] را در مقایسه با موش‌های گروه کنترل نشان داد.

یافته‌های پژوهش حاضر نیز در تایید یافته‌های دیگران نشان داد اسیدهای چرب آزاد پلاسما در گروه‌های تمرینی با میزان بیان UCP3 mRNA در ارتباط است. به بیان دیگر، پائین بودن غلظت FFA پلاسما در گروه HI در مقایسه با گروه LI با پایین‌تر بودن نسبی UCP3 mRNA در گروه HI مرتبط است. به نظر می‌رسد در تمرین با شدت‌های پایین نیز به دلیل این‌که بدن تکیه‌ی بیشتری بر منابع چربی برای اکسیداسیون و تامین انرژی دارد، بنابراین نیاز به UCP3 در این تمرین‌ها بیشتر است تا اکسیداسیون اسیدهای چرب را کاتالیز نماید، بنابراین میزان کاهش آن در تمرین‌های شدت پائین، کمتر از شدت بالا می‌باشد. این تغییرات با کاهش وزن در گروه‌های تمرینی نیز همراه بود، و میزان کاهش وزن در گروه HI بیشتر از گروه LI بود. درویولد و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند آزمودنی‌هایی که ورزش با شدت بالاتری را گزارش کرده‌اند، احتمال اکتساب وزن کمتری را نسبت به آنهایی که ورزش با شدت پایین را گزارش کرده بودند، داشتند. حتی بعد از همسان سازی و مطابقت بین سن و BMI نیز اینچنین بود.[۴۱] شواهد آزمایشگاهی نشان داد شدت تمرین بر دریافت انرژی تاثیر می‌گذارد، بنابراین همسو با پژوهش‌های پیشین[۴۲] ممکن است فعالیت شدید اثر منع کننده‌ای بر اشتها داشته باشد. هم‌چنین کاهش بیشتر چربی بدن افرادی که در فعالیت‌های شدید شرکت می‌کنند، ممکن است با افزایش بیشتر RMR بعد از فعالیت توجیه شود. دونلی و همکاران[۴۳] گزارش کردند افزایش RMR ناشی از فعالیت ممکن است به سطح شدت فعالیت مرتبط باشد.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد چاقی ناشی از مصرف غذای پرچرب (DIO) سبب افزایش قابل توجهی در بیان UCP3 mRNA می‌شود. به نظر می‌سد این تغییرات به

i- Etomoxir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

نوعی مقابله با افزایش انرژی دریافتی باشد. این موضوع به خوبی مشخص شده غذا خوردن منظم به طور حاد میزان متابولیکی را در حدود ۲۵-۴۰٪ در انسان و جوندگان افزایش می‌دهد که این پدیده موسوم به اثر گرمازایی غذا (TEF) یا گرمازایی ناشی از غذا (DIT) است.[۴۴] هم‌چنان که در جوندگان پس از پرخوری غذاهای مختلف و خوش طعم مشاهده شد، خوردن بیش از حد سبب افزایش قابل توجهی در گرمازایی می‌شود که برای کاهش، یا پیشگیری از توسعه چاقی می‌شود[۴۵] با احتساب این که UCP3 نقشی را در جفت نشدن دارد، کاهش مشاهده شده در UCP3 در پاسخ به تمرین، یک سازوکار جبرانی مهمی برای پیشگیری از انرژی مصرفی و تولید گرمای بیش از حد در شرایط پایه است.[۱۶]

ریزک (۲۰۱۰) [۴۶] گزارش نمود سطح لپتین و تری‌گلیسرید پلاسما در موش‌هایی که ۱۶ هفته غذای پرچرب (۴۶٪ چربی) مصرف کردند به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. هم‌چنین، مصرف غذای پرچرب در این موش‌ها سبب شد غلظت اسیدهای چرب آزاد پلاسما در حدود ۲ برابر بالاتر رود. این تغییرات با افزایش معنی‌دار در بیان UCP3 mRNA عضلات موش‌هایی که غذای پرچرب مصرف کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل شد،[۴۶] که دیگران نیز این موضوع را گزارش کرده بودند.[۴۷،۴۸] عوامل زیادی هستند که می‌توانند بیان ژن UCP3 را افزایش دهند؛ ویگل و همکاران[۳۵] نشان دادند افزایش اسیدهای چرب گردش خون در موش‌ها به واسطه‌ی تزریق درون لیپیدی به همراه هپارین به طور قوی سبب افزایش بیان ژن UCP3 در عضله‌ی اسکلتی می‌شود.

چندین پژوهش دیگر نیز پیشنهاد کرده‌اند که اسیدهای چرب و تری‌گلیسرید، پیغام مهمی را برای تنظیم فعالیت UCP3 ایجاد می‌نماید.[۴۹]

به طور کلی یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد در شرایطی که وزن بدن تغییر می‌یابد، تغییرات UCP3 در راستای مقابله با آن اتفاق می‌افتد. زمانی که انرژی دریافتی افزایش یافته و در پی آن وزن بدن افزایش می‌یابد، UCP3 نیز افزایش می‌یابد تا هدر رفت انرژی و هم‌چنین اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش دهد. اما در مقابل، با کاهش وزن ناشی از فعالیت ورزشی، مقادیر UCP3 نیز کاهش می‌یابد تا با این روند مقابله کند. هرچند، این روند ممکن است تحت تاثیر شدت تمرین‌های ورزشی متفاوت باشد که به نوعی نشان دهنده‌ی وجود عامل دیگری مانند FFA در تنظیم UCP3 است. نکته‌ای که نباید از نظر دور داشت این است که در پژوهش حاضر اندازه‌گیری ژن UCP3 در سطح mRNA صورت گرفته که تغییرات در سطح ترجمه و نسخه‌برداری ممکن است نتواند منعکس کننده‌ی تغییرات در سطح پروتئین باشد؛ بنابراین، بررسی پروتئین UCP3 می‌تواند یافته‌های روشن‌تری را ارایه نماید.

سپاسگزاری: پژوهش حاضر با استفاده از کمک مالی دانشگاه گیلان انجام شده است. از دکتر مرتضی دلیری جوپاری دامپزشک پژوهشگاه ملی ژنتیک و دکتر نبی‌الله نامور اصل مدیر بخش علوم حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران به خاطر همکاری در این پژوهش تشکر می‌کنیم.

References

1. Bell CG, Walley AJ, FroguelP. The genetics of human obesity. Nat Rev Genet 2005; 6: 221-34.
2. Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, Green K, Lambert AJ, Miwa S, et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. Free Radic Biol Med 2004; 37: 755-67.
3. Loos RJ, Bouchard C. Obesity: is it a genetic disorder? J Int Med 2003; 254: 401-25..
4. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 529-644.
5. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev 2004; 84: 277–359.
6. Hesselink MK, Mensink M,Schrauwen P. Human uncoupling protein-3 and obesity: an update. Obes Res 2003; 11: 1429-43.
7. Harper ME, Dent R, Monemdjou S, Bezaire V, Van Wyck L, Wells G, et al. Decreased mitochondrial proton leak and reduced expression of uncoupling protein 3 in skeletal muscle of obese diet-resistant women. Diabetes 2002; 51: 2459-66.
8. Clapham JC, Arch JR, Chapman H, Haynes A, Lister C, Moore GB, et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. Nature 2000; 406: 415-8.
9. Schrauwen P, Schaart G, Saris WH, Slieker LJ, Glatz JF, Vidal H, et al. The effect of weight reduction on skeletal muscle UCP2 and UCP3 mRNA expression and UCP3 protein content in type II diabetic subjects. Diabetologia 2000; 43: 1408-16.
10. Marzolo M, Pagano C, Granzotto M, Calcagno A, Ferretti E, Ricquier D, et al. Changes in muscle UCP3 expression and serum leptin in food restricted and refed rats. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24 Suppl 2: S131-3.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

11. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. J Clin Invest 1990; 86: 1423-7.
12. Pilegaard H, Ordway GA, Saltin B, Neufer PD. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279: E806-14.
13. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Effect of short-term fasting and refeeding on transcriptional regulation of metabolic genes in human skeletal muscle. Diabetes 2003; 52: 657-62.
14. Schrauwen P, Hesselink MK, Vaartjes I, Kornips E, Saris WH, Giacobino JP, et al. Effect of acute exercise on uncoupling protein 3 is a fat metabolism mediated effect. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282: E11-7.
15. Boss O, Samec S, Desplanches D, Mayet MH, Seydoux J, Muzzin P, et al. Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the rat. FASEB J 1998; 12: 335-9.
16. Fernstrom M, Tonkonogi M, Sahlin K. Effects of acute and chronic endurance exercise on mitochondrial uncoupling in human skeletal muscle. J Physiol 2004; 554: 755-63.
17. Schrauwen P, Troost FJ, Xia J, Ravussin E, Saris WH. Skeletal muscle UCP2 and UCP3 expression in trained and untrained male subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 966-72.
18. Lu Q, Ceddia MA, Price EA, Ye SM, Woods JA. Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytolysis in young and old mice. Am J Physiol 1999; 276: R482-R9.
19. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification real-time RT-PCR. Nucleic Acids Res 2001; 29: e45.
20. Bouchard C, Perusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. Hum Mol Genet 1997; 6: 1887-9.
21. Halsall DJ, Luan J, Saker P, Huxtable S, Farooqi IS, Keogh J, et al. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 472-7.
22. Kimm SY, Glynn NW, Aston CE, Damcott CM, Poehlman ET, Daniels SR, et al. Racial differences in the relation between uncoupling protein genes and resting energy expenditure. Am J Clin Nutr 2002; 75: 714-9.
23. Lanouette CM, Chagnon YC, Rice T, Pérusse L,Muzzin P,Giacobino JP, et al. Uncoupling protein 3 gene is associated with body composition changes with training in HERITAGE study. J ApplPhysiol 2002; 92: 1111-8.
24. Vidal-Puig A, Rosenbaum M, Considine RC, Leibel RL, Dohm GL, Lowell BB. Effects of obesity and stable weight reduction on UCP2 and UCP3 gene expression in humans. Obes Res 1999; 7: 133-40.
25. Horvath TL, Diano S, Miyamoto S, Barry S, Gatti S, Alberati D, et al. Uncoupling proteins-2 and 3 influence obesity and inflammation in transgenic mice. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 433-42.
26. Nordfors L, Hoffstedt J, Nyberg B, Thörne A,Arner P,Schalling M, et al. Reduced gene expression of UCP2 but not UCP3 in skeletal muscle of human obese subjects. Diabetologia 1998; 41: 935-9.
27. Bao S, Kennedy A, Wojciechowski B, Wallace P, Ganaway E, Garvey WT. Expression of mRNAs encoding uncoupling proteins in human skeletal muscle: effects of obesity and diabetes. Diabetes 1998; 47: 1935-40.
28. Boss O, Hagen T,Lowell BB. Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism. Diabetes 2000; 49: 143-56.
29. Russell AP, Somm E, Praz M, Crettenand A, Hartley O, Melotti A, et al. UCP3 protein regulation in human skeletal muscle fibre types I, IIa and IIx is dependent on exercise intensity. J Physiol 2003; 550 (Pt 3): 855-61.
30. Schrauwen P, Saris WH, Hesselink MK. An alternative function for human uncoupling protein 3: protection of mitochondria against accumulation of nonesterified fatty acids inside the mitochondrial matrix. FASEB J 2001; 15: 2497-502.
31. RicquierD, BouillaudF. The uncoupling protein homologues UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. Biochem J 2000; 345 Pt 2: 161-79.
32. GimenoRE, Dembski M, WengX, Deng N, Shyjan AW, Gimeno CJ, et al. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog: a potential molecular mediator of human thermogenesis. Diabetes 1997; 46: 900-6.
33. Boss O, Bobbioni-Harsch E, Assimacopoulos-Jeannet F, MuzzinP,MungerR, GiacobinoJP, et al. Uncoupling protein-3 expression in skeletal muscle and free fatty acids in obesity. Lancet 1998; 351: 1933.
34. Millet L, Vidal H, AndreelliF, Larrouy D, Riou JP, Ricquier D, et al. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. J Clin Invest 1997; 100: 2665-70.
35. Weigle DS, Selfridge LE, Schwartz MW, Seeley RJ, Cummings DE, Havel PJ, et al. Elevated free fatty acids induce uncoupling protein 3 expression in muscle (a potential explanation for the effect of fasting). Diabetes 1998; 47: 298-302.
36. Schrauwen P, Hinderling V, Hesselink MK, Schaart G, Kornips E, Saris WH, et al. Etomoxir-induced increase in UCP3 supports a role of uncoupling protein 3 as a mitochondrial fatty acid anion exporter. FASEB J 2002; 16: 1688-90.
37. Son C, Hosoda K, Ishihara K, Bevilacqua L, Masuzaki H, Fushiki T, et al. Reduction of diet-induced obesity in transgenic mice overexpressing uncoupling protein 3 in skeletal muscle. Diabetologia 2004; 47: 47-54.
38. Costford SR, Chaudhry SN, Salkhordeh M, Harper ME. Effects of the presence, absence, and overexpression of uncoupling protein-3 on adiposity and fuel metabolism in congenic mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290: E1304–12.
39. Choi CS, Fillmore JJ, Kim JK, Liu ZX, Kim S, Collier EF, et al. Overexpression of uncoupling protein 3 in skeletal muscle protects against fat-induced insulin resistance. J Clin Invest 2007; 117: 1995-2003.
40. Nabben M, Hoeks J, Moonen-Kornips E, van Beurden D, Briedé JJ, Hesselink MK, et al. Significance of uncoupling protein 3 in mitochondrial function upon mid- and long-term dietary high-fat exposure. FEBS Lett 2011; 585: 4010-7.
41. Droyvold WB, Holmen J, Midthjell K, Lydersen S, Nord-Trondelag T. BMI change and leisure time physiccal activity (LTPA): an 11-y follow-up study in apparently healthy men aged 20–69 y with normal weight at baseline. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 410-7.
42. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. J Endocrinol 2007; 193: 251-8.
43. Donnelly JE, Smith B, Jacobsen DJ, Kirk E, Dubose K, Hyder M,et al. The role of exercise for weight loss and

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

maintenance. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 1009-29.
44. Shibata H, Bukowiecki LJ. Regulatory alterations of daily energy expenditure induced by fasting or overfeeding in unrestrained rats. J Appl Physiol 1987; 63: 465-70.
45. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. Science 1999; 283: 212-4.
46. Rizk NM. Effect of high fat diet on skeletal muscle uncoupling protein 3 andhypothalamic neuropeptide Y expression in rats. Int J Diabetes Metab 2010; 18: 73-80.
47. Tiraby C, Tavernier G, Capel F, Mairal A, Crampes F, Rami J, et al. Resistance to high-fat-diet-induced obesity and sexual dimorphism in the metabolic responses of transgenic mice with moderate uncoupling protein 3 overexpression in glycolytic skeletal muscles. Diabetologia 2007; 50: 2190-9.
48. Turner N, Bruce CR, Beale SM, Hoehn KL, So T, Rolph MS, et al. Excess lipid availability increases mitochondrial fatty acid oxidative capacity in muscle: evidence against a role for reduced fatty acid oxidation in lipid-induced insulin resistance in rodents. Diabetes 2007; 56: 2085-92.
49. Khalfallah Y, Fages S, Laville M, Langin D, Vidal H. Regulation of uncoupling protein-2 and uncoupling protein-3 mRNA expression during lipid infusion in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. Diabetes 2000; 49: 25-31.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

Original Article

The Effect of Obesity and Endurance Training-induced Weight Loss on UCP3 mRNA Expression in C57BL/6 MICE

Mohebbi H[1], Rohani H[1], Hasan-nia S[2], Pirooznia N[3]

[1]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, [2]Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, [3]Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, University of Guilan, Rasht, I.R. Iran

e-mail: mohebbi_h@yahoo.com

Received: 02/02/2013 **Accepted**: 06/03/2013

Abstract

Introduction: The purpose of this study was evaluating the effect of obesity and weight reduction induced by endurance training on UCP3 mRNA expression in C57BL/6 mice. Materials and Methods: Twenty-four C57BL/6 mice consumed a high-fat diet, while 6 (NB Group) were fed a normal chow for 12 weeks. After the fattening period, 6 obese mice (OB Group) were sacrificed. Twelve mice trained 5 sessions per week for 12 weeks on a rodent treadmill with high (HI Group) (~75% VO2max) and/or low intensity (LI Group) (~50% VO2max) during a training period. The control group (OC Group) was kept inactive in the cages till the end of the period. Body weight was measured and recorded weekly. UCP3 mRNA expression was measured in gastrocnemius muscle using Real Time-PCR method and plasma FFA concentrations were measured using the ELISA method. Results: In the training groups, weight reduction was significant in the 8th week ($p<0.05$). Average relative UCP3 mRNA expression was significantly lower in the HI and LI groups, than in the OC group (0.5±0.25 and 1.04±0.96, respectively, vs. 2.58±0.57 arbitrary unit; $p<0.05$). Plasma FFA concentrations were significantly lower in the HI and OB groups compared to the LI group ($p<0.05$). Conclusion: When energy intake and consequently body weight increases, UCP3 increases to extend the thermogenesis and fatty acid oxidation's process. In contrast, UCP3 downregulates with exercise-induced weight loss in order to counteract this process.

Keywords: Obesity, Weight loss, Endurance training, UCP3 mRNA

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]