

RNAهای غیرکدکننده در بافت چربی قهوه‌ای و ترموژن

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 کاظمی‌نسب؛ 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 ترموژن مورد توجه می‌باشد. از آنجا که ترموژن 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 گرمزایی، ایجاد می‌کند. شناخت مسیرهای سلولی مولکولی و عوامل تنظیمی، از جمله RNAهای غیرکدکننده‌ی درگیر در فرایند ترموژن در بافت چربی قهوه‌ای، راه‌کار کلیدی برای کاربردهای درمانی علیه چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی محسوب می‌شود. RNAهای غیرکدکننده از جمله miRNA و lncRNAها تنظیم‌کننده‌های مهم برای فرایندهای زیست‌شناختی هستند. miRNAها یک گروه از RNAهای کوچک غیرکدکننده هستند که در تنظیم بیان ژن نقش کلیدی ایفا می‌کنند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که RNAهای غیرکدکننده‌ی اختصاصی BAT در تنظیم عملکرد آدیپوژن قهوه‌ای، قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید (مثل آدیپوژن بزرگ) و ترموژن قهوه‌ای نقش کلیدی دارند. در این مطالعه به بررسی miRNAها و lncRNAهای مرتبط با ژن‌های درگیر در آدیپوژن قهوه‌ای و ترموژن پرداخته شده است. این دسته از miRNA و lncRNAها 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، ترموژن

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۶/۰۶ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۰۷/۱۹ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۷/۲۴

مقدمه

شیوع چاقی در سراسر جهان با سرعت نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO^۱) 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 (WATⁱⁱ)، که به طور عمده در مناطق زیرجلدی و احشایی توزیع می‌شود، پیشرفت می‌کند.^۳ در سال‌های اخیر بافت چربی قهوه‌ای (BATⁱⁱⁱ) 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

ii - White adipose tissue

iii- Brown adipose tissue

i - World Health Organization

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 بر این، WAT به عنوان یک عایق حرارتی عمل می‌کند و از اندام‌ها در برابر آسیب مکانیکی محافظت می‌کند.^{xviii} 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 حالی که WAT زیر جلدی نقش التهابی کمتری دارد و تحت شرایط خاص، می‌تواند خصوصیات چربی بژ و قهوه‌ای را کسب کند.^{xix} BAT محل اصلی گرمایی 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.^۲ 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

جفت نشده ۱ (UCP1ⁱ)، و در نتیجه‌ی افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید گرما (ترموژنزⁱⁱ) 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 شدنⁱⁱⁱ 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 تکثیر پروکسی‌زوم (PPAR^{vi})، PPAR^{vii}، CCAAT/پروتئین اتصال‌دهنده تقویت‌کننده β (CCAAT/EBP β)^{viii}، PRDM16^{ix} و PGC1 α ^x تنظیم می‌شود.^{۷،۸} از طرف دیگر، گروه‌هایی از RNAهای تنظیمی مانند 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 فرایندهای 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 lncRNAها در تنظیم فرایندهای 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

- 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 - PPAR γ coactivator 1 α
- 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

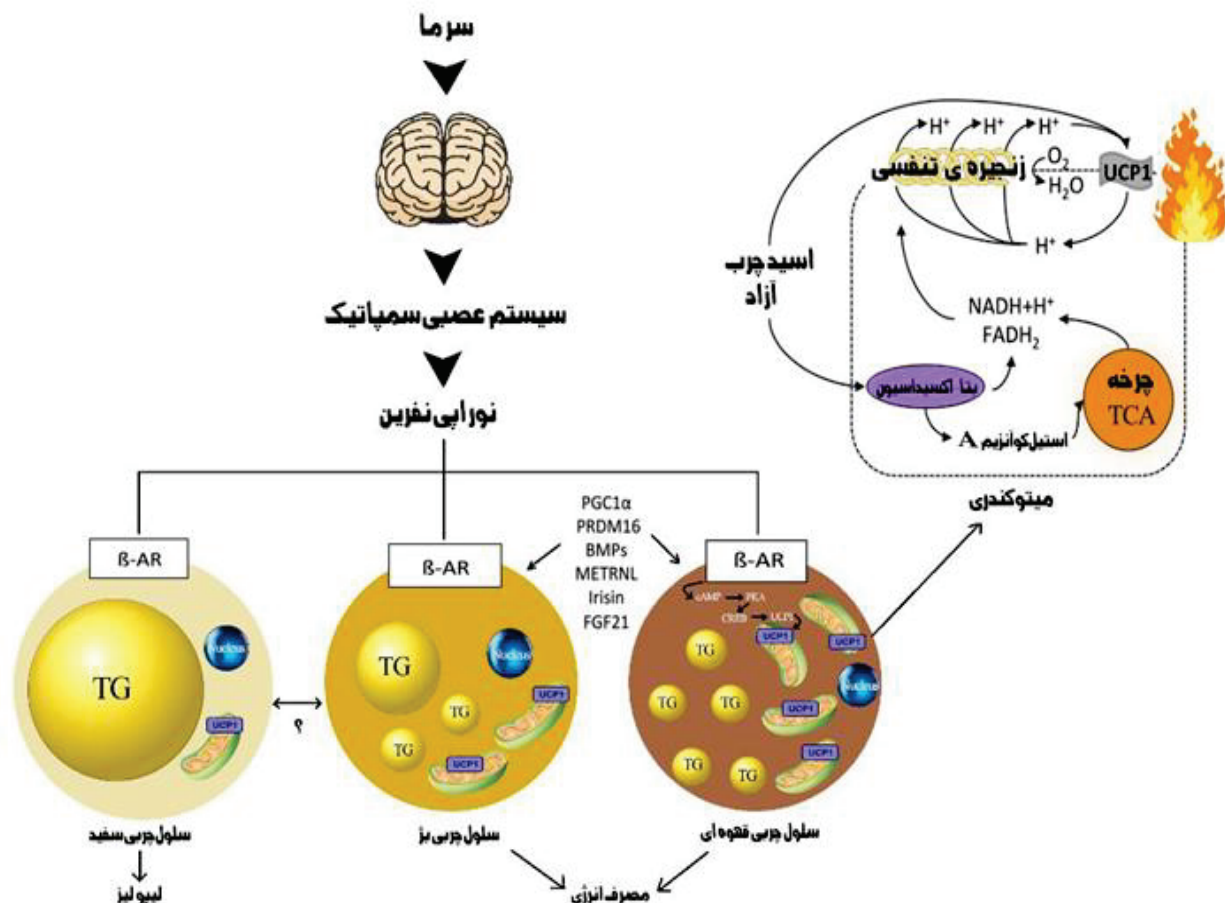
می‌شوند. استیل کوآنزیم A وارد چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) می‌شود و در آنجا حامل‌های الکترون اضافی (NADH) و (FADH2) تولید می‌شود که

جدول ۱- ویژگی‌های بافت چربی سفید، بژ و قهوه‌ای

بافت چربی سفید	بافت چربی بژ	بافت چربی قهوه‌ای	
انسان: زیر جلدی، داخل شکمی	عمدتاً زیر جلدی (زیرشکمی، زیر بغل)	بین کتفی، اطراف عروقی	موقعیت ^{۲۰،۲۱}
چونداگان: زیر جلدی، داخل شکمی	دهانه رحم، فوق جناقی، فوق کتفی، فوق و پیش مهره‌ای	دهانه رحم، فوق جناقی، فوق کتفی، فوق مهره‌ای و پیش مهره‌ای	
تک حفره‌ای	یک/چند حفره‌ای	چند حفره‌ای	ذرات چربی ^{۲۰}
کم	پایه‌ای: کم تحریک شده: زیاد	فراوان	رگ‌زایی ^۶
کم	متوسط	زیاد	محتوای میتوکندری ^{۲۰}
منفی	پایه‌ای: منفی تحریک شده: مثبت	مثبت	بیان UCP1 ^{۲۰}
منفی	پایه‌ای: کم تحریک شده: زیاد	زیاد	ترموژنز تطبیقی ^{۲۰}
لپتین، TCF21، PPAR γ ، C/EBP α	ZIC1، CIDEA، PRDM16، LHX8	.TBX1، .HOXC9، .HOXC8، .CITED1	ژن‌های نشانگر ^{۲۷،۱۹}
ذخیره انرژی	تحریک شده: ترموژنز و اتلاف انرژی	ترموژنز و اتلاف انرژی	عملکرد ^{۲۰}
مثبت رژیم‌های پرچربی	منفی رما، کاتکولامین‌ها، آگونیست-های گیرنده‌هایی بتا آدرنرژیک، آیریزین، METRLN، FGF21، مشتقات ویتامین A، BMP4، BMP7، BMP8b، BMP9 و غیره	منفی	اثر بر روی چاقی و دیابت ^{۱۸،۱۴} فعال‌کننده‌ها ^{۲۰}

میتوکندری شوند و در نتیجه شیب الکتروشیمیایی را که باعث سنتز ATP می‌شود، پراکنده می‌کند. این فرآیند منجر به آزاد شدن مقادیر قابل توجهی انرژی شیمیایی به صورت گرما می‌شود.^{۲۰} (شکل ۱).

گیرنده انتهایی الکترون، مولکول اکسیژن است. با پمپاژ پروتون‌ها از طریق مجموعه زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری، یک شیب الکتروشیمیایی تولید می‌شود. سرانجام، ATP توسط کمپلکس سنتز ATP که توسط انرژی شیب غلظت پروتون‌ها هدایت می‌شود، سنتز می‌شود. UCP1، در غشای داخلی میتوکندری سلول‌های چربی قهوه‌ای؛ به پروتون‌ها اجازه می‌دهد مجدداً وارد ماتریکس



شکل ۱- فیزیولوژی بافت چربی قهوه‌ای. فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک از طریق سرم منجر به ترشح نوراپی نفرین 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 سرم، عوامل درون‌زا (به عنوان مثال $PGC1\alpha$ ، $PRDM16$ ، پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان، آیریزین، $FGF21$ ، $METRN$ 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

این مفهوم با مشاهده کاهش بیان PGC1 α 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 می‌کند. 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 PPAR α /PPAR γ و خانواده CCAAT/^{ix}EBP β 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 PPAR γ (ریگلیتازون^x) در تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای عمل می‌کند. آگونیست PPAR γ 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 PGC1 α و PGC1 β - هر دو به عنوان فعال‌کننده مهم بیورژن و تنفس میتوکندری شناخته می‌شوند - متصل می‌شود و عمل خود را انجام می‌دهد.^{۲۶}

علاوه بر سلول‌های شناخته شده‌ی چربی قهوه‌ای که در نخایر چربی قهوه‌ای واقع شده‌اند، برخی از سلول‌ها با ویژگی‌های چربی قهوه‌ای نیز می‌توانند در نخایر چربی سفید در پاسخ به سرمای طولانی مدت یا تحریک بتا آدرنرژیکⁱ ظاهر شوند. این پدیده "قهوه‌ای شدن" نامیده می‌شود. بسته به نوع محرک، این سلول‌های چربی قهوه‌ای، برخی ویژگی‌های مولکولی و متابولیکی بینابین سلول‌های چربی سفید یا قهوه‌ای را نشان می‌دهند و بنابراین سلول‌های بژⁱⁱ یا سلول‌های چربی روشنⁱⁱⁱ نیز نامیده می‌شوند. این سلول‌ها از ظرفیت گرم‌زایی بالایی برخوردار هستند و بنابراین به طور قابل توجهی به بالا بردن مصرف انرژی در بدن کمک می‌کنند. اخیراً علاوه بر شناسایی محرک‌های قهوه‌ای شدن، عوامل ژنتیکی متعددی برای تنظیم این فرایند در WAT شناسایی شده است که پیچیدگی این فرایند 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. مجموعه‌ای از این عوامل در زیر معرفی می‌گردد.

عوامل و واسطه‌های ترموژن چربی قهوه‌ای

کمپلکس PGC1 α - PPAR γ

تنظیم‌کننده‌های رونویسی ترموژن تطبیقی، گیرنده فعال-کننده تکثیر پروکسی زوم (PPAR γ) و گیرنده گاما فعال‌کننده تکثیر پروکسی زوم ۱-آلفا (PGC1 α) هستند. PGC1 α در اثر قرار گرفتن در معرض سرما، ورزش یا ناشتایی القا می‌شود و عملکرد خود را عمدتاً از طریق گیرنده‌های هسته‌ای PPAR γ و گیرنده‌های هورمون تیروئید اعمال می‌کند. بیان بیش از حد PGC1 α در سلول‌های چربی سفید باعث افزایش بیان UCP1 و آنزیم‌های اصلی زنجیره تنفسی میتوکندریایی می‌شود.^{۲۱} به نظر می‌رسد PGC1 α در بافت چربی برای متابولیسم گلوکز و لیپید در شرایط چاقی در موش نقش حیاتی داشته باشد. احتمالاً کاهش بیان PGC1 α با افزایش مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ در انسان مرتبط باشد.

v - Response element

vi - Spiegelman

vii - Reprogram

viii - Knockdown

ix - Enhancer-binding protein beta

x - Rosiglitazone

i - β -adrenergic

ii - Beige adipocytes

iii - Brite adipocytes

iv - Transcriptional Modulators

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 آیریزینⁱ می‌شود. بروس اشپیگلمنⁱⁱ 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 (FNDC5ⁱⁱⁱ) 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 گرمایی 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.^{۳۶} تحریک با FGF21 نو ترکیب باعث افزایش یک برنامه گرمایی 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 کتاله 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

PPARy یک فاکتور رونویسی کلیدی و ضروری برای تمایز BAT می‌باشد؛ به طوری که فعال‌سازی PPARy در BAT و بافت چربی بزرگ منجر به القای بیان ژن‌های مرتبط با برنامه ترموژنیک از جمله PGC1a و UCP1 می‌شود. PPARy 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 بزرگ 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

زیرگروه دیگر RNA های غیر کدکننده، RNA های غیر کدکننده طویل (lncRNA) 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 miRNA انجام می‌دهند. مطالعات اخیر بر اهمیت فزاینده نقش این lncRNA ها در سازوکار بیماری‌زایی در بیماری‌های مختلف، تاکید دارد. اکثر lncRNA ها و همچنین miRNA توسط آنزیم رونویسی پلیمراز II رونویسی و پردازش می‌شوند.^{۴۳}

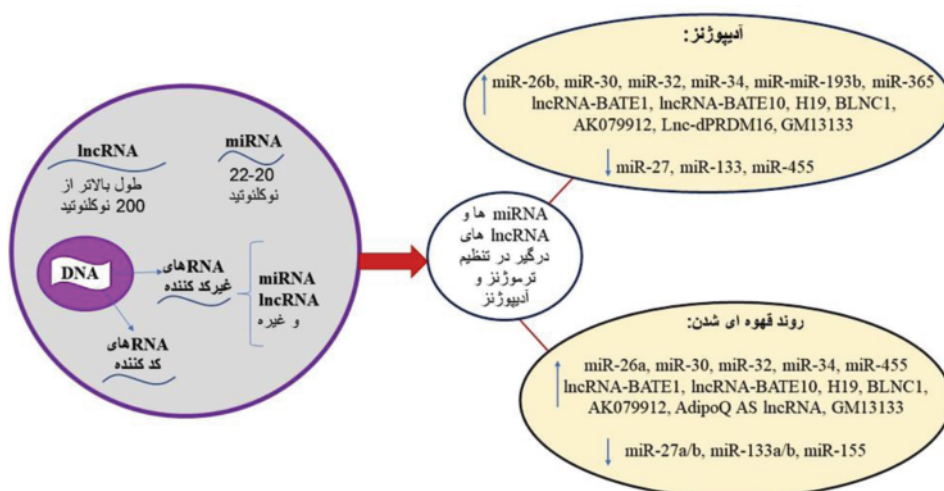
نقش miRNA ها و lncRNA ها در فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی و ترموژنز

اخیرا در مطالعات اشاره شده است که RNA های غیر کدکننده از جمله miRNA ها و lncRNA ها در روند قهوه‌ای شدن بافت چربی و ترموژنز نقش تنظیمی کلیدی دارند.^{۱۴،۳۷} به طوری که این RNA ها با هدف قرار دادن ژن‌های درگیر در قهوه‌ای شدن و بافت چربی قهوه‌ای، بیان این ژن‌ها را تنظیم می‌کنند. اثر تنظیمی RNA های غیر کدکننده به صورت مثبت (فعال کننده) و یا منفی (مهار کننده) بر روند قهوه‌ای شدن بافت چربی اعمال می‌شود. شکل ۲ RNA های غیر کدکننده (miRNA و lncRNA) و نقش آن‌ها در تنظیم ترموژنز را اشاره می‌کند.

PRDM16 و FGF21 از عوامل تعیین کننده 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 PGC1a، PPARy، PRDM16 و FGF21، FNDC5 منجر به بهبود تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین، کاهش وزن و بهبود بیماری دیابت می‌شود.^{۳۰،۳۶،۳۷}

RNA های غیر کدکننده (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 غیر کدکننده است.^{۳۸} یکی از زیرگروه‌های RNA های غیر کدکننده، microRNA هستند. microRNA ها یا به اختصار miRNA ها، مولکول‌های RNA کوتاه با طول ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید هستند که از طریق کنترل بیان ژن‌های مختلف به عنوان تنظیم کننده فرایندهای سلولی؛ از جمله تمایز، تکثیر و آپوپتوز عمل می‌کنند.^{۳۹-۴۱} miRNA 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}



شکل ۲- مرور RNA های غیر کد کننده (miRNA و lncRNA) و نقش آن‌ها در تنظیم ترموژنز. RNA های کوتاه و lncRNA ها RNA های طویل، هستند که در تنظیم رونویسی، ژن‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. یکی از عملکردهای RNA های غیر کد کننده، تنظیم آدیپوژنز و ترموژنز در بافت چربی می‌باشد.

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

اخیراً پژوهشی گزارش کرد که miRNAها در روند

قهوه‌ای 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.^{۴۶}

miR-27

miR-27 با آدیپوژنز سفید ارتباط دارد و دارای عملکرد

ضد آدیپوژنیک قوی، به دلیل هدف قرار دادن مستقیم

3'UTR ژن PPAR γ است.^{۴۶} اخیراً 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 PGC1a و PPAR α ، PRDM16، پروتئین

UCP1 و همچنین ظرفیت تنفسی می‌شود. نکته قابل توجه

این است که چهار تنظیم‌کننده‌ی مهم برنامه‌ی رونویسی بیان

ژن‌های قهوه‌ای (CREB1، PPAR α ، PRDM16) و

PGC1 β) 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

PPAR γ 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 CREB، PRDM16، PGC-1 α/β ، PPAR α و

PPAR γ) 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 Rip140ⁱ (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 می‌شود.^{۴۷} همچنین

miR-32 یک تقویت‌کننده قوی و اختصاصی BAT محسوب

می‌شود و باعث افزایش فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی می-

شود. اما miR-34 سبب کاهش فعالیت SIRT1 و FGF21

در موش می‌شود. در نتیجه miR-34 تاثیر منفی بر پدیده

قهوه‌ای شدن دارد.^{۴۷}

miR-93 و miR-106b

ظرفیت متابولیسم 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 GLUT4ⁱⁱ می‌شود. در افراد غیرچاق - مقاوم به

انسولین، miR-93 افزایش پیدا می‌کند؛ که با سطوح

GLUT4 همبستگی منفی نشان می‌دهد. همچنین در موش -

های چاق سطح miR-93 در BAT افزایش بیان داشته

است.^{۴۹}

حذف (ناک داون) ژن miR-93 و miR-106b در

آدیپوسیت‌های قهوه‌ای منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های

ترموژنیک (UCP1، PRDM16، 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

miR-193b و miR-365

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-193^{-/-} نسبت به گروه کنترل (miR-193^{+/+}) تفاوت معناداری نداشت. با تحریک بتا ۳ آدرنرژیک در موش‌های miR-193^{-/-} تحمل سرما و مصرف انرژی به صورت طبیعی بوده است.^{۵۲} هم‌چنین آلوسⁱⁱⁱ 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 بزرگ 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 پیش‌ساز آدیپوسیت استخراج شده از iWAT القای مارکرهای ترموژنیک جلوگیری می‌کند.^{۵۴} miR-196a

و^۱ و همکاران اثر منفی miR-106b و miR-93 بر چربی زایی قهوه‌ای را توصیف کرده‌اند. مهار هر دو miRNA در هنگام تمایز سلول‌های پیش‌آدیپوسیت 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.^{۳۹} هم‌چنین مطالعه دیگری گزارش کرد که miR-133a و miR-133b در آدیپوژنز قهوه‌ای و بزرگ شدن 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 پیش‌ساز قهوه‌ای منجر به افزایش بیان UCP1, PRDM16 و PPARα 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 تقویت‌کننده میوسیت ۲ (MEF2ⁱⁱ) - تنظیم‌کننده 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 بزرگ شدن 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 پیش‌ساز 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}

iii- Alves

iv- Runt-related transcription factor translocated to 1

i- Wu

ii- Myocyte Enhancer Factor 2

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.^۶ 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 طوری که افزایش بیان miR-539-5p ناشی از رزوراترول در مهار لیپوژنز نقش اساسی داشته است.^۷

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/EBP α ، PPAR γ ، C/EBP β) 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 BATE1، LncRNA 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/EBP β ، PGC1a، PRDM16، UCP1 و PPAR α همراه شد. این موضوع نشان می‌دهد که LncRNA-BATE1 تاثیر محدود در لیپوژنز، اما تاثیر

با اثر تنظیمی مثبت خود بر روند قهوه‌ای شدن بافت چربی منجر به مهار بیان HoxC8 (HoxC8 تنظیم‌کننده منفی بیان C/EBP β) می‌شود.^{۳۷}

miR-455

miR-455 در تمایز سلول‌های چربی قهوه‌ای با پروتئین ۷ مورفوژنتیک استخوان (BMP7ⁱ) 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 نورایی نفرین، ترموژنز افزایش پیدا می‌کند. miR-455 مهارکننده‌های آدیپوژنیک RUNX1T1 و Necdin را هدف قرار می‌دهد و آن‌ها را مهار می‌کند. در نتیجه PGC1a و PPAR فعال می‌شود. علاوه بر این، miR-455 قادر است که AMPK α ⁱⁱ را با مهار HIF1 α 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، miR-130b، کاهش معنادار داشت. اخیراً هفت miRNA (miR-7-5p، miR-let-7f-5p، miR-15b-5p، miR-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.^{۵۰}

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 الیگونوکلوئوتید (N-Acetylgalactosamine) متصل به miR-103 و

vi - Non-alcoholic steatohepatitis

vii - Polyadenylated lncRNAs

viii - Epididymal WAT

ix - Inguinal WAT

x - Knockdown

i - Bone morphogenetic protein 7

ii - AMP-activated protein kinase a 1

iii - Hypoxia-inducible factor 1

iv - Bariatric surgery

v - Oxidative stress

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.^۹ 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.^۶

PPAR γ برای کنترل بیان تعداد زیادی از ژن‌های آدیپوژنیک، PRDM16، PGC1a و EBF2ⁱⁱⁱ که به عنوان فاکتورهای رونویسی شناخته شده‌اند، با C/EBP α همکاری می‌کند. این امر منجر به تشکیل سلول‌های چربی با ظرفیت گرمایی 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 BLNC1^v 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.^۹

AK079912

lncRNA AK079912 در ابتدا به طور کامل در موش شناسایی شد.^۷ 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 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 PPAR γ تنظیم می‌شود.^{۱۱}

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

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 آدرنژیک 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 طوری که 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.^{۲۲} 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.^۸

H19

اخیرا یک مطالعه نشان داد که H19 در BAT در مقایسه با WAT زیرپوستی (scWATⁱ) و WAT احشایی (vWATⁱⁱ) 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.

iii - Early B-cell factor 2

iv- Brown fat lncRNA

v - Overexpression

vi - Uncoupled respiration

i - Subcutaneous WAT

ii - Visceral WAT

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. اخیراً، محققان توجه زیادی به مفهوم افزایش مصرف انرژی از طریق فعال-سازی 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 ترموژن وجود دارد. از جمله RNAهای تنظیمی که نیاز به بررسی بیشتر و دقیق‌تری در روند ترموژن دارد، RNAهای غیرکدکننده miRNA و lncRNAها است.

miRNA 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-193b، miR-365، miR-455 و miR-196a.^{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 ترموژن 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

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 داوون BAT نسبت به چربی تجمع چربی، کاهش بیان ژن‌های نشانگر آدیپوژنیک و کاهش مارکرهای بافت چربی قهوه‌ای (به عنوان مثال UCP1، C/EBP β و lnc-BATE1) که به عنوان تنظیم‌کننده‌های مورد نیاز در آدیپوژن قهوه‌ای عمل می‌کند، می‌شود.^{۶۵}

LncRNAهای کلیدی در تنظیم آدیپوژن بژ و ترموژن
نتایج مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهد که آدیپوژن بژ و روند ترموژن 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.^{۶۶} 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.^{۶۶}

GM13133

GM13133 یک AS lncRNA هست که در روند گرم‌زایی و ترموژن 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 گرم‌زایی را از طریق مسیر سیگنالینگ cAMP تنظیم می‌کند.^{۶۴} به طور کلی AS lncRNA نقش مهمی در آدیپوژن بژ و ترموژن قهوه‌ای دارد.

بحث

با توجه به این که اضافه وزن و چاقی در سطح جهان روبه افزایش است، نیاز برای درمان‌های موثر در کاهش

آینده محققان باید در شناسایی lncRNA تک اگزون برای روند ترموژنز توجه ویژه‌ای داشته باشند. مطالعات بالینی در مورد داروهای مبتنی 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، احتمالاً داروهای تولیدی براساس lncRNA در دوزهای پایین در درمان کارآمدتر هستند. با این حال، داروی مبتنی 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 هر دو به منظور تنظیم هموستاز چربی صورت گیرد تا بتوان گامی موثر در جهت درمان چاقی برداشت.

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

lncRNA BATE1، lncRNA-BATE10، H19، BLNC1، AK079912 و lnc-dPRDM16 و lncRNA-AdipoQ AS لncRNA 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 کدکننده پروتئین هاست که در بافت چربی سفید و قهوه‌ای مشاهده شده است.^{۶۶،۶۷}

به طور کلی معمولاً در پردازش داده در مطالعات مختلف، برای شناسایی lncRNAها عوامل رونویسی با ساختار تک اگزون حذف می‌شوند.^{۲۸} با این حال، lncRNA BLNC1 تک اگزون نقش مهمی در فرایندهای زیست‌شناختی BAT ایفا می‌کند.^۹ در نتیجه در مطالعات

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, Baharlooe 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, Baharlooe 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

- 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. PP-AR γ 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-1 α -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-1 α /FNDC5/Irisin Pathway in Male C57BL/6 Mice. *Sport Physiology* 2019; 11: 63-80. [Farsi]
 30. Shirkhani S, Marandi SM, Kazeminasab F, Esmaceli 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-1 α and bro-
wning 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 PPAR γ . *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 PPAR γ 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

- 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 non-coding 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 3T3-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 Non-coding 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.

Review Article

Non-coding RNAs in Brown Adipose Tissue and Thermogenesis

Kazeminasab F¹ , Fathtabar L² 

¹Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, University of Kashan, Kashan, Iran, ²Department 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