

The effect of resistance training with liposomal vitamin C on UCP1 and FIS1 expression in hepatocytes of elderly rats

Khodabandeh M, Peeri M*, Azarbayjani MA, Matinhomae H

Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran.

Received: 2021/11/17 | Accepted: 2022/02/14

Abstract:

Background: Aging can increase the risks of various liver diseases and act as an unfavorable prognostic factor and increase mortality. Therefore, this study aimed to investigate the effect of 8-week resistance training with liposomal vitamin C on the expression of UCP1 and FIS1 in hepatocytes of elderly rats.

Material and Methods: The present study was an experimental study with a control group. Twenty-five male rats (Wistar) aged 24 weeks (280-320 g) were randomly divided into 5 groups; young control group, elderly + resistance training group, elderly + liposomal vitamin C group, elderly + resistance training + liposomal vitamin C group and old age control group. In the groups receiving liposomal vitamin C, liposomal vitamin C was administered daily based on kilograms of body weight.

Results: UCP1 expression was significantly reduced in the elderly group compared to the young group ($P=0.001$). However, the expression of UCP1 in the elderly group + resistance training along with vitamin C consumption increased significantly compared to the elderly group ($P=0.001$). Also, FIS1 expression was significantly increased in the elderly group compared to the young group ($P=0.001$). However, the expression of FIS1 in the elderly group + resistance training with vitamin C consumption was significantly reduced compared to the young group ($P=0.001$).

Results: Aging increases FIS1 expression and decreases UCP1 expression in rat liver tissue. However, resistance training with vitamin C decreases FIS1 expression and increases UCP1 expression in elderly rats.

Keywords: Resistance training, Vitamin C, UCP, FIS1

***Corresponding Author**

Email: m.peeri@iautcb.ac.ir

Tel: 0098 212 248 1621

Fax: 0098 212 248 1621

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2022; Vol. 26, No 1, Pages 22-29

Please cite this article as: Khodabandeh M, Peeri M, Azarbayjani MA, Matinhomae H. The effect of resistance training with liposomal vitamin C on UCP1 and FIS1 expression in hepatocytes of elderly rats. *Feyz* 2022; 26(1): 22-9.

تأثیر تمرین مقاومتی به همراه ویتامین C لیپوزومال بر بیان UCP1 و FIS1 در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی سالمند

مصطفی خداپنده^۱، مقصود پیری^{۲*}، محمدعلی آذربایجانی^۲، حسن متین‌همایی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: پیری می‌تواند خطرات مربوط به بیماری‌های مختلف کبدی را افزایش دهد و به‌عنوان یک عامل پیش‌آگهی نامطلوب عمل کرده، باعث افزایش میزان مرگ‌ومیر شود. بنابراین هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر هشت‌هفته تمرین مقاومتی به همراه ویتامین C لیپوزومال بر بیان UCP1 و FIS1 در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی سالمند بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع تجربی با گروه کنترل بود. ۲۵ رأس موش صحرایی نر (نژاد ویستار) ۲۴ هفته‌ای (۲۸۰-۳۲۰ گرم) به‌صورت تصادفی در ۵ گروه تقسیم شدند: کنترل جوان، سالمند + تمرین مقاومتی، سالمند + ویتامین C لیپوزومال، سالمند + تمرین مقاومتی + ویتامین C لیپوزومال و کنترل دوران سالمندی. در گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین C لیپوزومال، روزانه ویتامین C لیپوزومال براساس کیلوگرم وزن بدن تجویز شد.

نتایج: بیان UCP1 در گروه سالمند در مقایسه با گروه جوان کاهش معناداری داشت ($P=0/001$). اما بیان UCP1 در گروه سالمند + تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C در مقایسه با گروه سالمند افزایش معناداری یافت ($P=0/001$). همچنین بیان FIS1 در گروه سالمند در مقایسه با گروه جوان افزایش معناداری داشت ($P=0/001$). اما در گروه سالمند + تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C در مقایسه با گروه جوان کاهش معناداری یافت ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: سالمندی باعث افزایش بیان FIS1 و کاهش بیان UCP1 در بافت کبد موش‌های صحرایی‌ها شد. اما تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C باعث کاهش بیان FIS1 و افزایش بیان UCP1 در موش‌های صحرایی سالمند گردید.

واژگان کلیدی: تمرین مقاومتی، ویتامین C، UCP، FIS1

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۱، فروردین - اردیبهشت ۱۴۰۱، صفحات ۲۹-۲۲

مقدمه

همچنین یافته‌های پژوهشی نشان داده است که سالمندی با افزایش نشت پروتون در زنجیره تنفسی همراه است [۳]. تولید گرما با واسطه UCP1 (Uncoupling protein 1) در چربی قهوه‌ای، زنجیره تنفسی را از هم جدا می‌کند و امکان اکسیداسیون سریع بستر با سرعت کم تولید ATP را فراهم می‌سازد [۴]. UCP1 برای سایر ناقلین متابولیت میتوکندری، مانند انتقال‌دهنده نوکلئوتید آدنین، امکان جابه‌جایی پروتون‌ها از فضای غشایی میتوکندری به ماتریس میتوکندری را فراهم می‌کند [۵]. سلول‌های چربی قهوه‌ای با بیان زیاد UCP1، توانایی منحصر به فرد در اتلاف مقادیر زیادی انرژی را فراهم می‌کند [۶]. وجود UCP1 ظرفیت مشخصی برای بافت چربی قهوه‌ای در اتلاف انرژی تا ۲۰ درصد را فراهم می‌کند [۷]. بیان بیش از حد UCP1 یا فعال‌سازی ترموژن بافت چربی قهوه‌ای برای جلوگیری از پیشرفت چاقی در برخی مطالعات نشان داده شده است [۸]. علاوه بر این، بیان بیش از حد UCP1 در عضله، منجر به افزایش مصرف انرژی، تأخیر در ایجاد چاقی ناشی از رژیم غذایی و افزایش متابولیسم چربی می‌شود [۹]. در عضلات اسکلتی، کاهش UCP1 با اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری منجر به تجمع اسیدهای چرب و افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود [۱۰]. در طول سالمندی، از دست‌دادن فعالیت بافت چربی قهوه‌ای، هم در

پیری می‌تواند خطرات مربوط به بیماری‌های مختلف کبدی را افزایش دهد و باعث بالا رفتن میزان مرگ‌ومیر شود [۱]. داده‌های تجربی در مورد تغییرات وابسته به سن در کبد انسان محدود است و پیری کبد قابل مشاهده نیست، اما نقایصی در زنجیره تنفسی به‌طور مشابه در انسان و جوندگان رخ می‌دهد. به‌عنوان مثال، تنفس میتوکندریایی در طی پیری در کبد انسان کاهش می‌یابد. اختلال عملکرد میتوکندری یک جزء مهم در پاتوفیزیولوژی انواع بیماری‌های متابولیک - قلبی عروقی محسوب می‌شود [۲].

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

تهران، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده تربیت‌بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی

تلفن: ۰۲۱ ۲۱۲۲۴۸۱۶۲۱ | دورنویس: ۰۲۱ ۲۱۲۲۴۸۱۶۲۱

پست الکترونیک: m.peeri@iautcb.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۲۶ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۰/۱۱/۲۵

C، نوع لیپوزوم بهتر جذب می‌شود، زیرا در ابتدا به غشای بافت متصل می‌شود و ارائه مواد غذایی را تسهیل می‌کند. با در نظر داشتن موارد فوق و باتوجه به اهمیت UCP1 و FIS1 بر عملکرد میتوکندری و نیز محدودیت‌های موجود مینی بر تأثیر ورزش و ویتامین C بر این عوامل، هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر تمرین مقاومتی به همراه ویتامین C لیپوزومال بر بیان UCP1 و FIS1 در سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی سالمند بود.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به شماره IR.SSRI.REC.1399.775 در کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی تأیید شده است. پس از انتقال موش‌های صحرایی به محیط آزمایشگاه و سازگاری با محیط جدید به مدت یک‌هفته، به صورت گروه‌های ۳ تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای 23 ± 2 درجه سلسیوس، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی پژوهش غذایی استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار آزمودنی‌ها قرار گرفت. در این پژوهش، ۲۵ رأس موش صحرایی نر (نژاد ویستار) با گروه سنی ۲۴ هفته‌ای (۲۸۰-۳۲۰ گرم) به صورت تصادفی (داشتن شانس برابر برای قرار گرفتن هر موش صحرایی در هر گروه) در ۵ گروه ۵ تایی در هر رده سنی به ترتیب زیر تقسیم شده، مورد مطالعه قرار خواهند گرفتند:

- ۱) گروه «کنترل جوان» شامل ۵ سر موش صحرایی جوان ۸-۶ هفته‌ای ۲۲۰ تا ۲۵۰ گرمی
 - ۲) گروه «سالمند + تمرین مقاومتی» شامل ۵ سر موش صحرایی سالمند و تمرین بدنی
 - ۳) گروه «سالمند + ویتامین C لیپوزومال» شامل ۵ سر موش صحرایی سالمند و ویتامین C لیپوزومال
 - ۴) گروه «سالمند + تمرین مقاومتی + ویتامین C لیپوزومال» شامل ۵ سر موش صحرایی سالمند + تمرین مقاومتی + ویتامین C لیپوزومال
 - ۵) گروه «کنترل دوران سالمندی» شامل ۵ سر موش صحرایی سالم با سن ۲۴ هفته‌ای
- در گروه تمرین مقاومتی به مدت سه روز در هفته هر روز ۲۰ دقیقه تمرین مقاومتی با نردبان و وزنه، به مدت ۸ هفته تمرین داده شد [۲۱]. پس از پایان مدت زمان تمرین جهت بررسی‌های بعدی در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت. در گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین C لیپوزومال، در هر گروه روزانه ویتامین C لیپوزومال (Dr. Mercola) به صورت گاوآژ براساس کیلوگرم وزن بدن (۱۰۰

چونندگان و هم در انسان اتفاق می‌افتد [۶]. Rogers و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی نشان دادند که سالمندی باعث کاهش بیان UCP1 در موش‌های صحرایی می‌شود [۶]. Zoico و همکاران (۲۰۱۹) نیز نتایج مشابهی را گزارش کردند [۱۱]. از سوی دیگر میتوکندری‌ها در پاسخ به تغییر در انرژی، با استفاده از فرآیندهای شکافت و هم‌جوشی از هم جدا و ادغام می‌شوند. با این حال دینامیک میتوکندریایی در اثر سالمندی با اختلالاتی همراه است. پروتئین شکافت میتوکندریایی Mitochondrial fission 1 protein (FIS1) پروتئینی است که باعث شکافت میتوکندری می‌شود [۱۲]. FIS1 از طریق اتصال پروتئین ۱ مربوط به دینامین GTPase (DRP1) به‌طور غیرمستقیم در شکافت میتوکندری نقش دارد. با گسترش میتوکندری، FIS1 به تنظیم اندازه و توزیع میتوکندری در پاسخ به تقاضای محلی برای یون‌های ATP یا کلسیم کمک می‌کند [۱۲]. علاوه بر این، شکافت میتوکندری ممکن است منجر به ترشح سیتوکروم C و در نهایت مرگ سلول شود [۱۲]. FIS1 برای تنظیم مورفولوژی میتوکندری، به‌ویژه باتوجه به هم‌جوشی لیزوزوم و اندوزوم، با TBC1D15 تعامل دارد [۱۳]. Wang و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی گزارش کردند که بیان ژن تنظیم‌کننده شکافت میتوکندریایی FIS1 در شبکه چشم پیر در مقابل شبکه جوان افزایش یافته است [۱۴]. این نتایج نشان می‌دهد که شکافت میتوکندریایی در شبکه چشم‌های پیر از طریق کاهش بیان Mfn2، غیرفعال‌سازی پروتئولیتیک Opal توسط Oma1 و افزایش بیان FIS1 افزایش می‌یابد [۱۴]. Mai و همکاران نیز گزارش کردند که افزایش بیان FIS1 با گسترش فشار اکسایشی همراه است [۱۵]. مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها و انجام فعالیت ورزشی نقش مهمی در کاهش فشار اکسایشی دارد. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که انجام تمرینات ورزشی با افزایش مقادیر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر کاتالاز در بهبود عملکرد میتوکندریایی مؤثر است [۱۶]. Tan و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که درمان با ویتامین C یا N-استیل‌سیستئین (NAC) تا حدی از دست‌دادن GSC ناشی از بلوک در شکافت میتوکندریایی با واسطه Drp1 را سرکوب می‌کند [۱۷]. با این حال در مورد تأثیر استفاده از ویتامین C بر UCP1 یا FIS1 تحقیق مستدلی یافت نشد. اما Kumar و همکاران (۱۹۹۹) افزایش معنادار UCP1 را در اثر مصرف ویتامین A در موش‌های صحرایی گزارش کردند [۱۸]. اما Quinhoneiro و همکاران (۲۰۱۸) تغییر معناداری در بیان UCP1 در اثر مصرف چای سبز گزارش نکردند [۱۹]. Axelrod و همکاران (۲۰۱۸) نیز کاهش بیان FIS1 را در اثر ۱۲ هفته تمرین در افراد کم‌تحرک گزارش کردند [۲۰]. از طرفی دیگر در مقایسه نوع معمول ویتامین

تأثیر تمرین مقاومتی به همراه ویتامین C لیپوزومال بر، ...

سنتز cDNA ها با استفاده از کیت سنتز cDNA پارس توس (Parstous, mashhad, iran) انجام شد.

شماره کاتالوگ یا Cat no.: A101161. همچنین طراحی پرایمرها با برنامه Generunner نسخه ۶/۵ انجام شد.

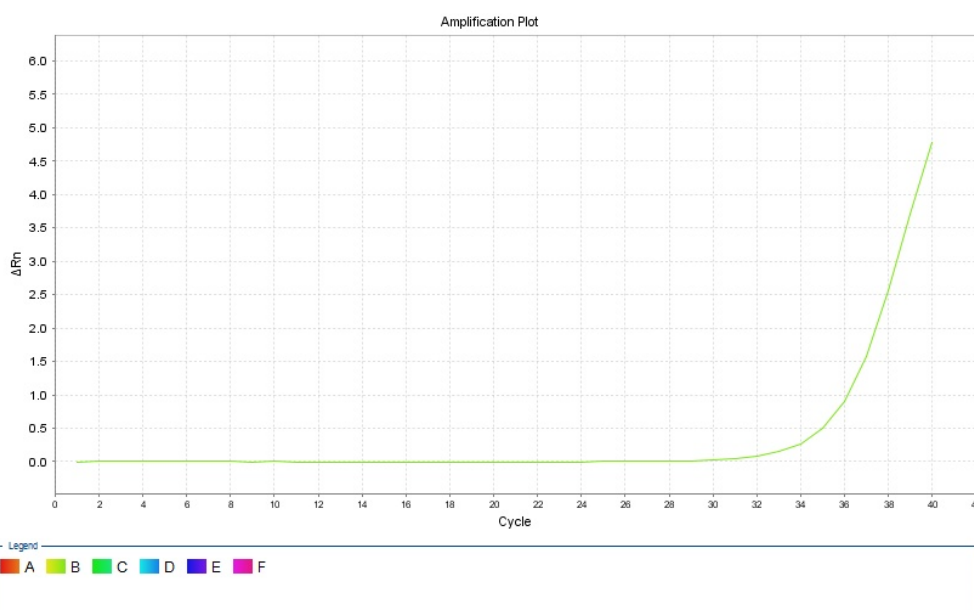
علاوه بر این روش PCR با استفاده از کیت BioFACT کره انجام شد: ۲ X Real-Time PCR Master Mix including SYBR Green, High ROX cat. no. DQ385-40h.

جدول شماره ۱- توالی پرایمرها

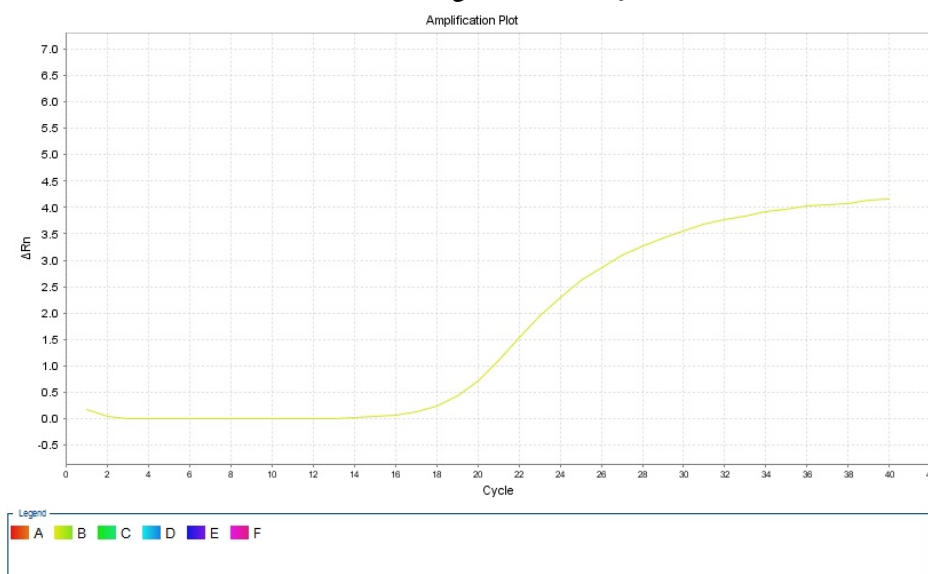
| | |
|--------|-----------------------------|
| FIS1 R | TTG TTC TGG GGC TCA GTC TGT |
| FIS1 F | CAT CGT GCT GCT GGA GGA |
| USP1 R | CTG ACC TTC ACC ACC TCT GT |
| UCP1 F | GCC TCT ACG ATA CGG TCC AA |

میلی گرم / کیلوگرم / روز) تجویز شد [۲۲]. در هر گروه وزن در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی شد. به منظور بررسی بیان ژنهای FIS1 و UCP1 در بافت کبد، از روش qPCR استفاده شد. در این بررسی از ژن رفرنس Gapdh به عنوان ژن کنترل استفاده و بیان سایر ژن‌ها با آن مقایسه شد. به منظور انجام این تکنیک ابتدا طراحی پرایمر انجام و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج شد و به cDNA تبدیل گردید (جدول شماره ۱). سپس cDNA به روش PCR تکثیر شد و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت.

استخراج RNA به روش دستی با استفاده از ماده ترایزول تهیه شده از شرکت کیازیسست و طبق پروتکل استاندارد موجود برای روش ترایزول انجام شد.

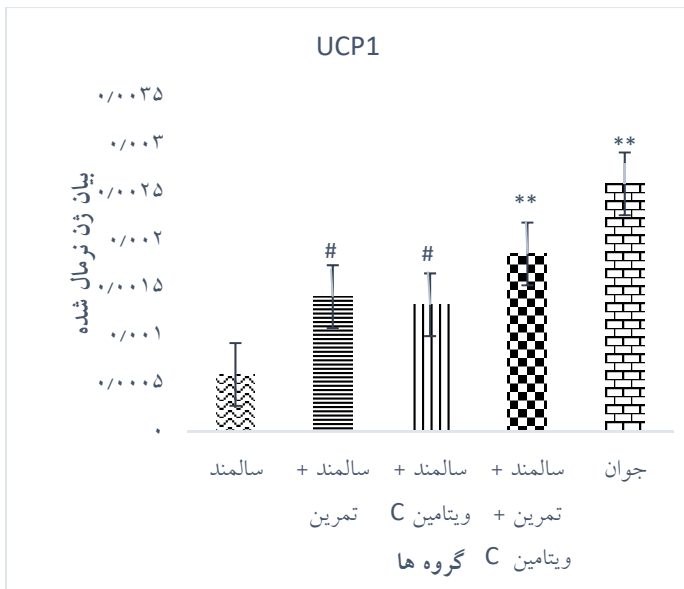


نمودار شماره ۱- منحنی تصاعدی UCP1



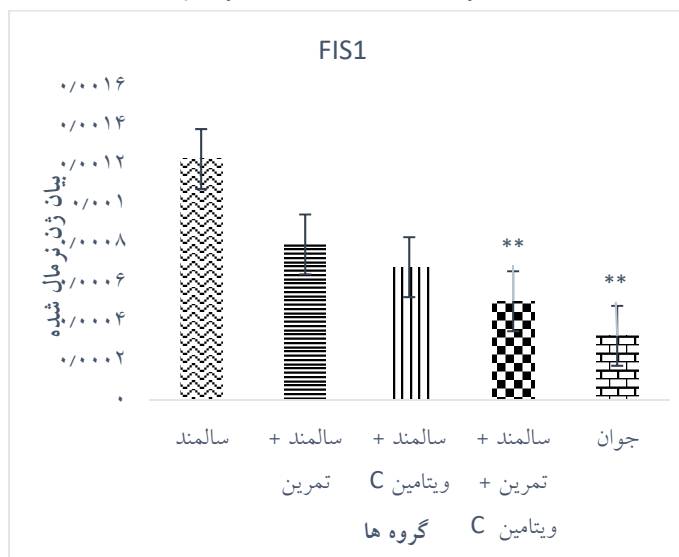
نمودار شماره ۲- منحنی تصاعدی FIS1

وجود دارد ($P=0/001$). همچنین بین گروه سالمند + تمرین مقاومتی با گروه جوان ($P=0/001$) و گروه سالمند + ویتامین C با گروه جوان ($P=0/001$) نیز تفاوت معناداری مشاهده شد. از نظر بیان FIS1 نیز بین گروه جوان با گروه سالمند ($P=0/001$) و همچنین گروه سالمند + تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C با گروه سالمند تفاوت معناداری وجود داشت ($P=0/001$).



نمودار شماره ۳- بیان UCP1 در گروه‌های مختلف نشان داده شده است.

** $P \leq 0/05$ مقایسه با گروه سالمند، # $P \leq 0/05$ مقایسه با گروه جوان



نمودار شماره ۴- بیان FIS1 در گروه‌های مختلف نشان داده شده است.

** $P \leq 0/05$ مقایسه با گروه سالمند، # $P \leq 0/05$ مقایسه با گروه جوان

نمودارهای تکثیر یا amplification graph مربوط به ژن‌های مورد مطالعه به روش real-time PCR هستند که محور افقی تعداد سیکل‌های PCR و محور عمودی شدت سیگنال فلورسنت اختصاصی دریافت شده توسط دستگاه برای هر ژن بود که Rn value نام دارد (نمودارهای شماره‌های ۱ و ۲). پروتکل تمرین مقاومتی

تمرین قدرت مستلزم این بود که موش‌ها از نردبان به طول ۱ متر با شبکه ۲ سانتی‌متر، با برخی تغییرات طبق Scheffer و همکاران صعود کنند [۲۴،۲۳]. موش‌ها به مدت ۱ هفته با تمرین داده شده آشنا شدند. سپس، تمرین مقاومتی شروع شد. برای این پروتکل، سیلندرها حاوی وزنه با نوار فوم به پایه دم موش وصل شده بودند. سیلندرها با پیچیدن قسمت بالایی دم (۲-۳ سانتی‌متر از انتهای خارجی) با Velcro در بالای نوار فوم به دم بسته شدند. سپس، وزنه‌های اولیه (۲۵ درصد از وزن بدن) وارد سیلندرها شدند. بعد موش‌ها در پایه دستگاه کوهنوردی قرار گرفتند و به صورت دستی برای بالا رفتن از نردبان تحریک شدند. وزن متصل به دم به تدریج در طی ۸ هفته تمرین (هفته‌های ۱ و ۲، ۵۰ درصد؛ هفته‌های ۳ و ۴، ۵۰ درصد؛ هفته‌های ۵ و ۶، ۷۵ درصد؛ هفته‌های ۷ و ۸ به ۱۰۰ درصد از وزن کل افزایش یافته است). تمرینات سه تا پنج ست بین ۱۲-۸ تکرار، با استراحت ۱ دقیقه بین تکرارها و استراحت ۲ دقیقه‌ای بین ست‌ها، به مدت ۳ یا ۴ روز در هفته انجام شد. هر جلسه ۴۰-۵۰ دقیقه، با فاصله ۴۸ ساعت بین جلسات انجام شد. پس از رسیدن به بالای نردبان، به موش‌ها اجازه داده شد تا در منطقه استراحت، ریکاوری کنند. این روش تا زمانی که موش‌ها سه مجموعه تمرین را تمام کردند یا آن‌ها نتوانستند طول کل نردبان را صعود کنند، تکرار شد [۲۴].

روش آماری

در این تحقیق برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. بعد از طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای بررسی تفاوت بین گروهی و از آزمون تعقیبی توکی برای مشخص کردن محل اختلاف گروه‌ها استفاده شد. تمامی بررسی‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و در سطح $\alpha \leq 0/05$ صورت گرفت.

نتایج

نتایج این تحقیق نشان داد که از نظر بیان UCP1 بین گروه جوان با گروه سالمند ($P=0/001$) و همچنین گروه سالمند + تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C با گروه سالمند تفاوت معناداری

بحث

مصرف ویتامین C باعث کاهش معنادار آن در موش‌های صحرایی سالمند شد. Wang و همکاران (۲۰۱۹) نیز افزایش FIS1 را در شبکه ماهی‌های سالمند گزارش کردند [۱۴]. دیگر مطالعات نیز افزایش محتوای FIS1 و DRP1 را در عضلات پیر نشان داده‌اند [۳۱]. Halling و همکاران (۲۰۱۷) افزایش FIS1 را در اثر سالمندی و کاهش آن متعاقب ورزش گزارش کردند [۳۲]. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که عدم وجود PGC-1 α در بافت عضله، با شکافت میتوکندری در ارتباط است [۳۲]. این احتمال وجود دارد که کاهش PGC-1 α به افزایش FIS1 منجر شود. بنابراین این امکان وجود دارد که تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین C از طریق افزایش PGC-1 α باعث کاهش FIS1 شده باشد. همچنین آدنوزین متوفسففات ۵'-فعال پروتئین کیناز Adenosine 5'-monophosphate-activated Protein Kinase (AMPK) از عوامل بالادستی PGC-1 α محسوب می‌شود که باعث افزایش بیان PGC-1 α می‌گردد [۳۳]. سایر تحقیقات نیز نشان داده‌اند که فشار اکسایشی باعث افزایش DRP1 و به دنبال آن افزایش FIS1 می‌شود [۳۴]. با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی ورزش و ویتامین C، یکی از مکانیزم‌های کاهش FIS1 را می‌توان به کاهش فشار اکسایشی نسبت داد. چنانچه Zhao و همکاران (۲۰۱۷) نیز کاهش FIS1 را تحت تأثیر مصرف اسید اسکوربیک گزارش کردند [۳۵]. در نهایت، نتایج این تحقیق نشان داد که سالمندی باعث افزایش بیان FIS1 و کاهش بیان UCP1 در بافت کبد موش‌های صحرایی می‌شود. در نتیجه تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C باعث کاهش بیان FIS1 و افزایش بیان UCP1 در موش‌های صحرایی سالمند می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سالمندی باعث افزایش بیان FIS1 و کاهش بیان UCP1 در بافت کبد موش‌های صحرایی‌ها شد. اما تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C باعث کاهش بیان FIS1 و افزایش بیان UCP1 در موش‌های صحرایی سالمند گردید.

تشکر و قدردانی

این مقاله استخراج شده از رساله دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر خویش را از پرسنل آزمایشگاهی انجام‌دهنده مراحل پژوهش اعلام می‌دارند.

References:

[1] Kim H, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(3): 184.

تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین C بر UCP1 و FIS1 موش‌های صحرایی سالمند انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد که سالمندی باعث کاهش UCP1 می‌شود. اما تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C باعث افزایش معنادار آن شد. Rogers و همکاران (۲۰۱۲) نیز نشان دادند که سالمندی باعث کاهش بیان UCP1 در موش‌های صحرایی می‌شود [۶]. Zoico و همکاران (۲۰۱۹) نیز نتایج مشابهی را گزارش کردند [۱۱]. Ringholm و همکاران (۲۰۱۳) افزایش معنادار UCP1 را در بافت چربی موش‌های صحرایی در اثر یک جلسه ورزش گزارش کردند [۲۵]. Reisi و همکاران (۲۰۱۳) نیز گزارش کردند که تمرین مقاومتی باعث افزایش معنادار UCP1 در بافت چربی موش‌های صحرایی جوان می‌شود [۲۶]. Boström و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند در اثر دویدن و شنا بیان ژن UCP1 در بافت چربی افزایش پیدا می‌کند [۲۷]. در مورد افزایش UCP1 در اثر ورزش مکانیزم‌های مختلفی گزارش شده است. در همین راستا گزارش شده است که PGC-1 α موجب ترشح موادی در عضله اسکلتی می‌شود که بر عملکرد سایر بافت‌ها تأثیر می‌گذارد. یکی از این مواد FNDC5 است. این پروتئین پس از شکست به آیریزین تبدیل می‌شود. آیریزین سپس باعث افزایش بیان UCP1 می‌شود [۲۷]. Dinas و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیقی گزارش کردند که ورزش از طریق افزایش PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) و به دنبال آن FNDC5 (Fibronectin Type III Domain Containing 5) به افزایش UCP1 منجر می‌شود [۲۸]. دیگر تحقیقات نیز گزارش کردند که FGF-6/FGF-9 باعث افزایش بیان UCP1 می‌شود [۲۹]. با توجه به این که افزایش FGF9/FGFR3 در اثر ورزش در موش‌ها گزارش شده است [۲۹]، بنابراین این احتمال وجود دارد که تمرین مقاومتی از این طریق می‌تواند به افزایش UCP1 منجر شود. به نظر می‌رسد ویتامین C نیز از طریق افزایش PGC-1 α و به دنبال آن FNDC5 باعث افزایش UCP1 شود. حسینی و همکاران (۱۳۹۷) در تحقیقی نشان دادند که مصرف ویتامین E به همراه تمرین تناوبی باعث افزایش PGC-1 α و آیریزین می‌گردد [۳۰]. از سوی دیگر نتایج این تحقیق نشان داد که بیان FIS1 در موش‌های صحرایی سالمند افزایش معناداری در مقایسه با رت‌های جوان داشته است. اما تمرین مقاومتی به همراه

[2] Brand MD, Esteves TC. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metab* 2005; 2(2):85-93.

- [3] Busiello RA, Savarese S, Lombardi A. Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism. *Front Physiol* 2015; 6: 36.
- [4] Gonzalez-Barroso MDM, Ricquier D, Cassard-Doulier AM. The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. *O Obes Rev* 2000; 1(2):61-72.
- [5] Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C, Muros-de-Fuentes M, Pérez-Delgado N, Navarro-González JF. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem* 2015; 6(4): 351.
- [6] Rogers NH, Landa A, Park S, Smith RG. Aging leads to a programmed loss of brown adipocytes in murine subcutaneous white adipose tissue. *Aging Cell* 2012;11(6): 1074-1083.
- [7] Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84(1): 277-359.
- [8] Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab* 2009; 9(2):203-209.
- [9] Ost M, Werner F, Dokas J, Klaus S, Voigt A. Activation of AMPK α 2 is not crucial for mitochondrial uncoupling-induced metabolic effects but required to maintain skeletal muscle integrity. *PloS one* 2014; 9(4):e94689.
- [10] Patti M-E, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2010; 31(3): 364-95.
- [11] Zoico E, Rubele S, De Caro A, Nicole N, Mazzali G, et al. Brown and beige adipose tissue and aging. *Front Endocrinol* 2019; 10:368.
- [12] Yu R, Jin SB, Lendahl U, Nistér M, Zhao J. Human Fis1 regulates mitochondrial dynamics through inhibition of the fusion machinery. *The EMBO journal* 2019; 38(8):e99748.
- [13] Liu YJ, McIntyre RL, Janssens GE, Houtkooper RH. Mitochondrial fission and fusion: A dynamic role in aging and potential target for age-related disease. *Mech Ageing Dev* 2020; 186:111212.
- [14] Wang N, Luo Z, Jin M, Sheng W, Wang H-T, Long X, et al. Exploration of age-related mitochondrial dysfunction and the anti-aging effects of resveratrol in zebrafish retina. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(10): 3117.
- [15] Mai S, Klinkenberg M, Auburger G, Bereiter-Hahn J, Jendrach M. Decreased expression of Drp1 and Fis1 mediates mitochondrial elongation in senescent cells and enhances resistance to oxidative stress through PINK1. *J Cell Sci* 2010; 123(6):917-926.
- [16] Fiuza-Luces C, Valenzuela PL, Laine-Menéndez S, Fernandez-de La Torre M. Physical exercise and mitochondrial disease: Insights from a mouse model. *Front Neurol* 2019; 10: 790.
- [17] Tan SWS, Lee QY, Wong BSE, Cai Y, Baeg GH. Redox homeostasis plays important roles in the maintenance of the *Drosophila* testis germline stem cells. *Stem Cell Reports* 2017; 9(1): 342-354.
- [18] Kumar MV, Sunvold GD, Scarpace PJ. Dietary vitamin A supplementation in rats: suppression of leptin and induction of UCP1 mRNA. *J Lipid Res* 1999; 40(5): 824-9.
- [19] Quinhoneiro DCG, Nicoletti CF, Pinhel MAS, Noronha NY, Braga CBM, Oliveira BAP, et al. Green tea supplementation upregulates uncoupling protein 3 expression in severe obese women adipose tissue but does not promote weight loss. *Int J Food Sci Nutr* 2018; 69(8): 995-1002.
- [20] Axelrod CL, Fealy CE, Mulya A, Kirwan JP. Exercise training remodels human skeletal muscle mitochondrial fission and fusion machinery towards a pro-elongation phenotype. *Acta Physiologica* 2019; 225(4): e13216.
- [21] Soltanian Z, Vanaky B, Ramezani N, Shakeri N, Shams Z, Rad FF. Effect of Eight Weeks Resistance Training On Gene Expression of TNF-A and IL10 in the Heart of Type II Diabetic Male Rats. *JSSU* 2019; 27(6): 1656-67. [in Persian]
- [22] Khalili A, Alipour S, Fathalipour M, Purkhosrow A, Mashghoolozekr E. Liposomal and non-liposomal formulations of vitamin C: Comparison of the antihypertensive and vascular modifying activity in renovascular hypertensive rats. *Iran J Med Sci* 2020; 45(1): 41. [in Persian]
- [23] Thirupathi A, da Silva Pieri BL, Queiroz JAMP, Rodrigues MS, de Bem Silveira G, de Souza DR, et al. Strength training and aerobic exercise alter mitochondrial parameters in brown adipose tissue and equally reduce body adiposity in aged rats. *J Physiol Biochem* 2019; 75(1):101-108.
- [24] Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB, da Rosa GL, Silveira PC, de Souza CT, et al. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37(6): 1239-46.
- [25] Ringholm S, Grunnet Knudsen J, Leick L, Lundgaard A, Munk Nielsen M, Pilegaard H. PGC-1 α is required for exercise-and exercise training-induced UCP1 up-regulation in mouse white adipose tissue. *PloS one* 2013; 8(5): e64123.
- [26] Reisi J, Rajabi H, Ghaedi K, Marandi S-M, Dehkoda MR. Effect of Acute Resistance Training on Plasma Irisin Protein Level and Expression of Muscle FNDC5 and Adipose Tissue UCP1 Genes in Male Rats. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(256). [in Persian]
- [27] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-8.
- [28] Dinas PC, Lahart IM, Timmons JA, Svensson P-A, Koutedakis Y, Flouris AD, et al. Effects of physical activity on the link between PGC-1 α and FNDC5 in muscle, circulating Irisin and UCP1 of

white adipocytes in humans: a systematic review. *F1000Research* 2017; 6.

[29] Shamsi F, Xue R, Huang TL, Lundh M, Liu Y, Leiria LO, et al. FGF6 and FGF9 regulate UCP1 expression independent of brown adipogenesis. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1-16.

[30] Hosseini M, Fatollah Zadeh P. The Effect of High Intensity Interval Training with Vitamin E Consumption on Serum Levels of Irisin and Gene Expression of Membrane Protein FNDC5 of Soleus Muscle in Male Wistar Rats. *JRUMS* 2018; 17(7): 611-624.

[31] Joseph A-M, Adhihetty PJ, Wawrzyniak NR, Wohlgemuth SE, Picca A, Kujoth GC, et al. Dysregulation of mitochondrial quality control processes contribute to sarcopenia in a mouse model of premature aging. *PLoS One* 2013; 8(7): e69327.

[32] Halling JF, Ringholm S, Olesen J, Prats C, Pilegaard H. Exercise training protects against aging-induced mitochondrial fragmentation in mouse skeletal muscle in a PGC-1 α dependent manner. *Exp Gerontol* 2017; 96: 1-6.

[33] Yang Q, Han B, Xue J, Lv Y, Li S, Liu Y, Wu P, Wang X, Zhang Z. Hexavalent chromium induces mitochondrial dynamics disorder in rat liver by inhibiting AMPK/PGC-1 α signaling pathway. *Environ Pollut* 2020; 265: 114855.

[34] Trewin AJ, Berry BJ, Wojtovich AP. Exercise and mitochondrial dynamics: keeping in shape with ROS and AMPK. *Antioxidants* 2018; 7(1): 7.

[35] Zhao G, Cao K, Xu C, Sun A, Lu W, Zheng Y, et al. Crosstalk between mitochondrial fission and oxidative stress in paraquat-induced apoptosis in mouse alveolar type II cells. *Int J Biol Scis* 2017; 13(7):888.