

Review Paper

**The Effect of Exercise on Beige Adipose Tissue**

**S. Shirkhani<sup>1</sup>, S. M. Marandi<sup>1</sup>, F. Kazeminasab<sup>4</sup>, K. Ghaedi<sup>2</sup>, F. Esfarjani<sup>1</sup>, M. H. Nasr-Esfahani<sup>3</sup>**

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

2. Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

3. Department of Cellular Biotechnology, Cell Sciences Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran.

4. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, University of Kashan, Kashan, Iran.

Received: 2018/07/05

Accepted: 2019/03/16

---

**Abstract**

Obesity leads to metabolic diseases, and adipose tissue is considered one of the regulators of metabolism. Recent researches have demonstrated that some stimulants cause beige subcutaneous adipose tissue, resulting in thermogenesis and some other features of brown adipose tissue. Moreover, the activation of  $\beta_3$ -adrenergic receptors in the adipose tissue occurring as a result of exercise leads to the activation of uncoupling protein 1 (UCP1) and is one of the most effective methods to combat obesity. Exercise is known as a cheap lifestyle intervention and non-pharmacological treatment in the improvement of metabolic diseases such as obesity; therefore, examining the molecular mechanisms of exercise is essential. One of these molecular mechanisms is the increase in thermogenesis due to exercise, which can be caused by the release of various types of cytokines. Due to the physical activity of the UCP1, it enhances as the beige process occurs in the subcutaneous white adipose tissues. An increase in various cytokines and important genes involved in this process, occurring with different types of exercises at various levels, revealed that exercises could be considered as one of the possible treatments for obesity and metabolic syndrome.

**Keywords:** Beige Adipose Tissue, UCP1, Thermogenesis, Obesity, Exercise

---

- 
1. Email: samane7249@yahoo.com
  2. Email: smmarandi2001@yahoo.com
  3. Email: f\_kazemi85@yahoo.com
  4. Email: kamranghaedi@yahoo.com
  5. Email: f.esfarjani@yahoo.com
  6. Email: mh-nasr@royaninstitute.org

## Extended Abstract

### Background and Purpose

Obesity has become a worldwide epidemic problem and in parallel, obesity-related situations such as insulin resistance, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and hypertension are increasing (1). Adipose tissue is one of the main metabolism regulators, which includes subcutaneous and visceral adipose tissue. Previous studies have indicated that  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation results in the beiging of white adipose tissue. The new generation of brown adipose tissue (beige) reveals many characteristics of brown adipose tissue (BAT) with a single stimulus. Fatty acids as triacylglycerol accumulate mainly in white adipose tissue (WAT), and their main role is to store and release fatty acids. The WAT is located in several anatomical locations including subcutaneous (10% of body fat reserves) and visceral adipose tissue which is responsible for the major storage of fatty acids (2). Unique mitochondrial protein in BAT, which calls uncoupling protein 1 (UCP1), shifts  $H^+$  in the opposite direction of the electron transfer chain of mitochondria, releasing energy in the form of heat (thermogenesis) by reducing ATP synthesis. As a result, wasting substrate (almost fatty acids) leads to more beta-oxidation and turned UCP1 into a valuable target in obesity treatment. The UCP1 density in beige adipose tissue and WAT is lower, but in the case of adrenergic stimulation, a high rate of UCP1 expression has been reported (3). Similar to BAT, beige cells in WAT are known for their multi-droplet phenotype, high mitochondrial content and expression of BAT-specific genes (UCP1, Cidea, and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ )) (4). Exposure to cold climate, use of special diets and infancy are prominent cases in which UCP1 expression is elevated in BAT. Observing evidence in which metabolic inefficiency is positively correlated with UCP1 expression has led researchers to consider these as major causes of UCP1 stimulation. Beige adipose tissue induction stimulation is based on regulators such as peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ), which is the major transcription factor and essential for the differentiation and survival of both WAT and BAT. The PPAR- $\gamma$  mediates the expression of UCP1 and is involved in glucose and fatty acid metabolisms. Moreover, the positive regulatory domain containing 16 (PRDM16) is a determining factor in the browning of white adipose tissue (activation of beige adipose tissue). Several studies have suggested that overexpression of PRDM16 in WAT of mice increases the metabolic rate. The PGC1 $\alpha$  named after its function (PPAR- $\gamma$  activator) controls mitochondrial respiration by inducing UCP1 and regulating mitochondrial conditioning agents (5). It has recently been suggested that exercise can affect metabolic cost through non-shivering thermogenesis. Adipose tissue metabolism is a developing science with a particular focus on regulating metabolism as well as creating an overview of the molecular changes that occur through exercise. After the results of Bostrom

et al.'s research in 2012 and the introduction of the PGC1 $\alpha$  / FNDC5 / Irisin pathway and their effect on UCP1 expression in WAT, many studies conducted on the effect of various types of endurance training. **Results:** Moderate-intensity endurance training after 3 weeks leads to a very significant change in the phenotype of white subcutaneous adipose tissue (56). In addition, recent studies have demonstrated that while obesity reduces the expression of the UCP1 gene in subcutaneous WAT, endurance exercise enhances this protein, and the presence of UCP1 is diminished in BAT in response to exercise. This may be due to the inhibitory effect of serotonin on  $\beta$ -adrenergic stimulation in BAT, which is another possible cause of UCP1's decrease in BAT. On the other hand, exercise raises the body temperature and creates the conditions to reduce the activity of BAT because the body always tries to maintain body temperature during exercise (6). Besides, exercise has been identified as a stimulus to advance this process and change tissue phenotype, as well as stimulate BAT, providing a new chapter in studies to find effective ways to combat obesity from this perspective. Exercise accelerates the process of altering the WAT phenotype in terms of its effect on cytokines. The results have illustrated that responses to exercise can have a beneficial effect on the expression of UCP1 in WAT, but these effects never turn to adaptations and only increase the expression of the desired gene for a few hours. On the other hand, exercises, especially endurance exercises, which studied for adaptations in this field, in most cases have represented an increase in the expression of this marker, indicating the conversion of WAT to BAT.

### Conclusion

However, due to what has been said, many cases remain unknown, including the effective mechanisms in these processes, many studies are needed to identify these cases. Furthermore, it is necessary to expand the studies on the level of protein expression in order to be able to decide with greater certainty the effectiveness of exercise both in response and in the form of adaptations.

### Article Message

The documents collected in this article counts as a valuable source of data in transforming adipose tissue phenotype. This information could use for students and researchers in this field, to identify mor other pathways and context in this field.

**Keywords:** Beige adipose tissue, UCP1, Thermogenesis, Obesity, Exercise

## References

1. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN Have a BRITE Future as a Therapeutic Agent in Humans? *Current Obesity Reports*. 2014;3:235-41.
2. Tsiloulis T, Watt MJ. Exercise and the Regulation of Adipose Tissue Metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015;135:175-201.
3. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
4. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013;154(9):2992-3000.
5. Lo KA, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Bioscience Reports*. 2013;33(5)
6. Shirkhani S, Marandi SM, Kazeminasab F, Esmaeili M, Ghaedi K, Esfarjani F, et al. Comparative studies on the effects of high-fat diet, endurance training and obesity on Ucp1 expression in male C57BL/6 mice. *Gene*. 2018; 676:16-21



## اثر ورزش بر بافت چربی بژ

سمانه شیرخانی<sup>۱</sup>، سید محمد مرنندی<sup>۱</sup>، فاطمه کاظمی نسب<sup>۲</sup>، کامران قائدی<sup>۲</sup>، فهیمه اسفرجانی<sup>۱</sup>، محمدحسین نصر اصفهانی<sup>۳</sup>

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسئول)

۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳. گروه زیست فناوری سلولی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده زیست فناوری، پژوهشگاه رویان، اصفهان

۴. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۱۴

### چکیده

بافت چربی از تنظیم‌کننده‌های متابولیسم است و چاقی به‌ویژه افزایش بافت چربی سفید به ایجاد بیماری‌های متابولیک منجر می‌شود. از طرفی بافت چربی بژ فواید فراوانی در تنظیم متابولیسم و عملکردهای فیزیولوژیک دارد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند برخی محرک‌ها از جمله فعالیت ورزشی به بژشدن بافت چربی زیرپوستی منجر می‌شوند؛ در نتیجه این سلول‌های چربی دارای اثر گرم‌زایی و بسیاری از ویژگی‌های بافت چربی قهوه‌ای می‌شوند. فعال‌شدن گیرنده‌های  $\beta 3$ -آدرنرژیک در بافت چربی قهوه‌ای که در اثر تمرینات ورزشی رخ می‌دهد، به فعال‌شدن UCPI منجر می‌شود و از مؤثرترین روش‌های مبارزه با افزایش وزن به شمار می‌رود. از آنجاکه ورزش مداخله‌ای ارزان‌قیمت و بدون عوارض جانبی در سبک زندگی است و مزایای استفاده از تمرین بدنی به‌منظور بهبود و درمان غیردارویی بیماری‌های متابولیک از جمله چاقی به‌خوبی نشان داده شده است، بررسی سازوکارهای مولکولی اثرات مثبت انواع تمرین ضروری به نظر می‌رسد. از جمله این سازوکارهای مولکولی، افزایش ترموژنز به سبب انجام‌دادن تمرینات ورزشی است که می‌تواند در اثر رهاسازی انواع سایتوکاین‌ها باشد. در اثر فعالیت بدنی UCPI افزایش می‌یابد که به‌واسطه آن روند بژشدن در انبارهای چربی سفید زیرپوستی رخ می‌دهد. افزایش سایتوکاین‌های مختلف و ژن‌های مهم درگیر در این روند که با انواع تمرینات در سطوح مختلف رخ می‌دهد، نویدبخش این است که تمرینات ورزشی را می‌توان از جمله راهکارهای احتمالی

1. Email: samane7249@yahoo.com

2. Email: smmarandi2001@yahoo.com

3. Email: f\_kazemi85@yahoo.com

4. Email: kamranghaedi@yahoo.com

5. Email: f.esfarjani@yahoo.com

6. Email: mh-nasr@royaninstitute.org

مبارزه با چاقی و سندرم متابولیک برشمرد. در مقاله حاضر تغییر پذیری بافت چربی و سازوکارهای این تغییر در اثر انواع تمرین ورزشی بررسی می‌شود.

### واژگان کلیدی: بافت چربی بزرگ، UCP1، گرمزایی، چاقی، ورزش.

#### مقدمه

چاقی به صورت اپیدمیک به مشکلی جهانی تبدیل شده است. به موازات آن بیماری‌های مرتبط با چاقی مانند مقاومت انسولینی، سندرم متابولیک، دیابت نوع دو و پرفشارخونی نیز رو به افزایش است (۱-۶).

بافت چربی یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی متابولیسم است که شامل بافت چربی زیرجلدی و چربی احشایی است (۷). پژوهش‌ها بیان می‌کنند تحریک‌کننده‌های گیرنده‌های  $\beta$  آدرنرژیک، روند بژشدن بافت چربی سفید را ایجاد می‌کنند و چربی‌های قهوه‌ای تازه تولیدشده (چربی بزرگ) خاصیت گرمزایی دارند و با یک بار تحریک بسیاری از ویژگی‌های بافت چربی قهوه‌ای را آشکار می‌کنند (۸-۱۳). فعال‌سازی گیرنده‌های  $\beta_3$  آدرنرژیک در بافت چربی قهوه‌ای به فعال‌سازی UCP1 منجر می‌شود که با انتقال پروتون از زنجیره انتقال الکترون و گرمزایی غیرلرزشی، راهی تأثیرگذار برای مقابله با افزایش وزن است (شکل شماره یک) (۱۴-۱۸، ۱۰، ۱).

سیستم عصبی سمپاتیک در طول ورزش فعالیت شدید دارد، اما اثرات آن در بافت چربی قهوه‌ای مشخص نیست (۲۱-۱۹، ۹). از آنجاکه ورزش می‌تواند از بیماری‌های مرتبط با چاقی پیشگیری کند (۲۲-۲۴)، بررسی اثر تمرینات ورزشی در مقابله با چاقی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در پژوهش حاضر با توجه به پژوهش‌های انجام شده در این زمینه در داخل و خارج از کشور اثر انواع مختلف تمرینات ورزشی و سایتوکاین‌های گوناگون اثرگذار بر این روند مطالعه خواهد شد.

#### هتروژنیته بافت چربی

اسیدهای چرب عمدتاً همراه با گلیسرول به‌عنوان تری‌اسیل گلیسرول در ذخایر چربی موجود در بافت چربی سفید (WAT) انباشته می‌شوند. نقش اصلی بافت ذکرشده ذخیره و آزادسازی اسیدهای چرب است. بافت چربی سفید در مکان‌های آناتومیک متعددی قرار گرفته است که شامل بافت چربی زیرجلدی (۱۰ درصد از ذخایر چربی بدن) است و بخش دیگر که ذخیره عمده چربی سفید را بر عهده دارد، بافت چربی احشایی است (۷). بافت چربی زیرپوستی (SAT) و احشایی (VAT) در افراد چاق به اندام‌های اندوکراینی تبدیل شده‌اند. هنگامی که VAT افزایش می‌یابد، به مقاومت انسولینی منجر

می‌شود؛ درحالی‌که افراد با توده بیشتر SAT بهتر به انسولین پاسخ می‌دهند و ارتباط مستقیمی با بیماری ندارند (۲۵-۲۸).

در طول دوران جنینی بافت چربی قهوه‌ای (BAT) قبل از سایر ذخایر چربی گسترش می‌یابد و به نظر می‌رسد در طول دوران رشد به شکل یکپارچه باقی می‌ماند. این بافت در ناحیه تحت کتفی و زیر بغل و اطراف گردن تعبیه شده است. BAT در نوزادان در منطقه آناتومیکی تحت کتفی فعال به نظر می‌رسد، اما در بزرگسالی از شدت فعالیت آن کاسته می‌شود. سلول‌های پیش‌ساز BAT از MYF5 و PAX7، دو ژن، که تصور می‌شود سلول‌های عضلات اسکلتی را به صورت تصادفی در مزودرم انتخاب می‌کنند، نشئت می‌گیرند. همراه با رشد و گسترش بین BAT و عضلات اسکلتی، پیش‌سازهای BAT ژن‌هایی مانند آنچه در عضلات بیان می‌شود، بیان می‌کنند و بافت چربی قهوه‌ای و عضلات، پروتئین‌های مشترک میتوکندریایی زیادی دارند (۲۹-۳۱).

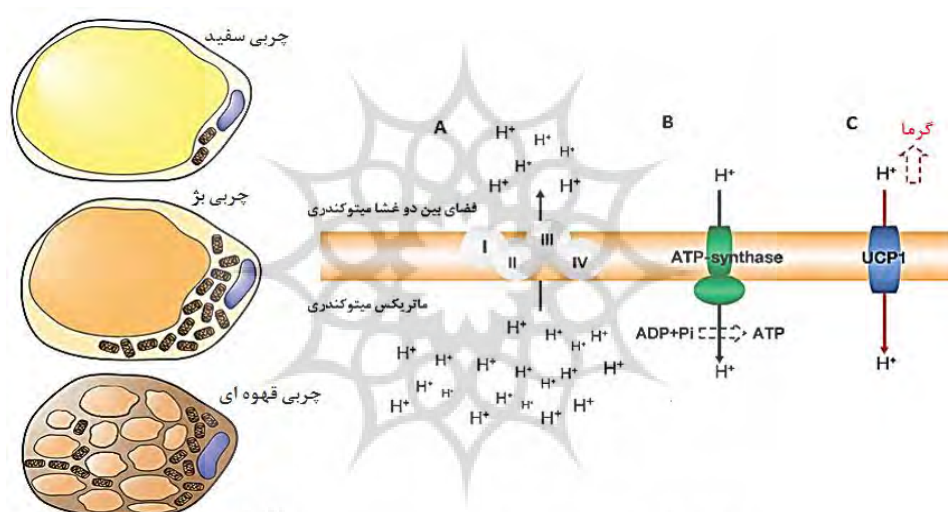
### بافت چربی بزرگ

بافت چربی قهوه‌ای از طریق عملکرد ژن منحصربه‌فرد میتوکندریایی خودگرمزایی را پدید می‌آورد و از این طریق با بیماری‌های متابولیک و چاقی مقابله می‌کند (۳۲، ۹). بافت چربی بزرگ و بافت چربی سفید در سطوح پایین UCP1 اشتراک دارند، اما مانند بافت چربی قهوه‌ای با تحریک آدرنرژیک، UCP1 را در سطح بالایی بیان می‌کنند (۹). UCP1 که برای گرمزایی بیان می‌شود، در پاسخ به برخی محرک‌ها در بافت چربی سفید افزایش می‌یابد. مشابه با سلول‌های بافت چربی قهوه‌ای، سلول‌های بزرگ در WAT به‌واسطه ساختار چند قطره‌ای، محتوای میتوکندریایی زیاد و بیان ژن‌های مخصوص بافت چربی قهوه‌ای (Ucp1، Cidea، و Pgc1α) شناخته می‌شوند (۳۳، ۳۴).

در این راستا پژوهشگران به این نتیجه رسیده‌اند که اغلب چربی‌های بزرگ از سلول‌های موجود ایجاد می‌شوند. برخی دیگر نیز شواهد درخور توجهی در حمایت از این ایده فراهم کرده‌اند که سلول‌های تک‌قطره‌ای WAT در پاسخ به محرک‌ها به بزرگ تبدیل می‌شوند. برخی یافته‌ها نیز نشان می‌دهند تعدادی از پیش‌سازهای چربی دارای سررشته گرمزایی هستند. در واقع این داده‌ها نشان می‌دهند، پیش‌سازهای چربی سفید نیز به دو گونه مجزا بزرگ و سفید تقسیم می‌شوند. هر دوی این سلول‌ها به ظاهری چندقطره‌ای و محتوای زیاد میتوکندریایی تمایز می‌یابند، اما تنها در شرایط تحریک مناسب است که پیش‌سازهای بزرگ شروع به گرمزایی می‌کنند. برنامه تحریک سلول‌های بزرگ بسیار منحصربه‌فرد است و به نظر نمی‌رسد هر تحریکی بتواند موجب بیان سلول‌های گرمزا شود.

از دیگر ویژگی‌های این بافت منحصربه‌فرد می‌توان به برگشت‌پذیر بودن خاصیت ترموزنیک سلول‌ها اشاره کرد. پس از بزرگ شدن سلول‌ها (یا شکل‌گیری در اثر محرک) بیان UCP1 افزایش می‌یابد و پس

از آنکه تحریک متوقف شد، به شرایط اولیه برمی‌گردند. هنگامی که دوباره در معرض تحریکات قرار بگیرند، دوباره همان سلول‌ها بیان UCP1 را افزایش می‌دهند (۳۵، ۲۹). مشاهده شده است که بافت چربی زیرجلدی جوندگان در مقایسه با انبارهای چربی احشایی آن‌ها تمایل بیشتری برای بیان UCP1 و سایر ژن‌های بافت چربی قهوه‌ای دارد. سلول‌های شبه‌قهوه‌ای در ذخایر کشته‌رانی موش‌های نگهداری‌شده در دمای محیط، بدون قرارگیری در سرما به راحتی تشخیص‌دانی هستند. نتایج تمام آزمایش‌ها نشان می‌دهد دودمان سلولی چربی زیرپوستی در ناحیه کشته‌رانی می‌تواند موجب رشد سلول‌های بزرگ شود اما با BAT تفاوت دارند (۳۶-۳۹، ۹).



### شکل ۱- مورفولوژی سلول‌های چربی. Lipid Cells Morphology

در این شکل می‌توان چگونگی گرم‌زایی را در بافت چربی قهوه‌ای و بزرگ که در میتوکندری این دو بافت رخ می‌دهد، مشاهده کرد. محل قرارگیری و عمل UCP1 در میتوکندری (C) پس از زنجیره انتقال الکترون (A) و ATP سنتتاز (B) در شکل نشان داده شده است. مطابق شکل، UCP1 پروتون‌ها را در خلاف جهت حرکت در زنجیره انتقال الکترون وارد ماتریکس میتوکندری می‌کند و با کاهش سنتز ATP، انرژی را به شکل گرما آزاد می‌کند.

In this figure, BAT and beige adipose tissue exothermic in the mitochondria illustrated. The location and action of UCP1 in mitochondria (C) after electron transfer chain (A) and ATP synthetase (B) are shown in Figure. According to the figure, UCP1 inserts protons into the mitochondrial matrix opposite of the electron transport chain and releases energy in the form of heat by reducing ATP synthesis.



**سازوکار فعال سازی UCP1**

قرارگرفتن در محیط سرد، استفاده از رژیم‌های غذایی خاص و نوزادان موارد برجسته‌ای هستند که بیان UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهند. مشاهده مدارکی که در آن نبود بهره‌وری متابولیکی با بیان UCP1 همبستگی مثبت دارد، پژوهشگران را بر آن داشته است تا موارد ذکرشده را از دلایل عمده تحریک UCP1 بدانند (۴۱، ۴۰، ۲۹).

اگرچه مسیرهای فعال سازی UCP1 در BAT هنوز به خوبی مشخص نشده است، توافق محکمی درباره بخش اول این روند ایجاد شده است که بیان می‌کند رسیدن تحریکات از طریق میانجی عصبی نوراپینفرین به گیرنده‌های  $\beta_3$  آدرنرژیک با فعال شدن پروتئین  $G_s$  همراه است. این پروتئین‌ها در نهایت با رهاسازی FFAها از درون سلول همراه اند و UCP1 را فعال می‌کنند (۴۴-۴۲). ایجاد چربی بژ در جانداران به ایجاد فواید متابولیک فراوان از طریق مارکرهای شناخته شده آن منجر می‌شود که در جدول شماره یک به آن‌ها اشاره شده است.

**القا (فعال سازی) بافت چربی بژ**

تحریک القا (فعال سازی) بافت چربی بژ مبتنی بر تنظیم کننده‌هایی است که برخی به شرح زیر و سایر موارد در جدول ۱- قید شده‌اند:

**PPAR- $\gamma$** 

PPAR- $\gamma$  عامل اصلی رونویسی است و برای تمایز و بقای WAT و BAT ضروری است. بیان PPAR- $\gamma$  بیان UCP1 را به دنبال دارد و در متابولیسم گلوکز و چربی‌ها دخیل است. فعال سازی این ژن در بافت چربی بژ بیان UCP1 سلول‌ها را افزایش می‌دهد. این ژن نه تنها مسئول افزایش UCP1 است، بلکه بیان سایر ژن‌های اصلی این مسیر مانند PGC1- $\alpha$  را افزایش می‌دهد. (۴۶، ۴۵، ۸).

**PRDM16**

PRDM16 عاملی تعیین کننده در قهوه‌ای شدن WAT (فعال شدن بافت چربی بژ) است. مشخص شده است که نمونه‌هایی با دستکاری‌های ژنتیکی PRDM16 را به میزان بیشتری بیان کردند، هنگام تغذیه با رژیم غذایی پرچرب هموستاز گلوکز بهتر و هزینه انرژی بیشتری دارند (۲۹، ۸).

**PGC1- $\alpha$** 

PGC1- $\alpha$  برحسب عملکرد خود (فعال کننده PPAR- $\gamma$ )، نام گذاری شده است. PGC1- $\alpha$  کنترل تنفس میتوکندریایی را از طریق القا UCP1 و تنظیم عوامل تهویه میتوکندری بر عهده دارد. همچنین PGC1- $\alpha$  کنترل بیان FNDC5 و به تبع آن، ایریزین است که مسئول افزایش هزینه انرژی می‌باشد (۴۸، ۴۷، ۸).

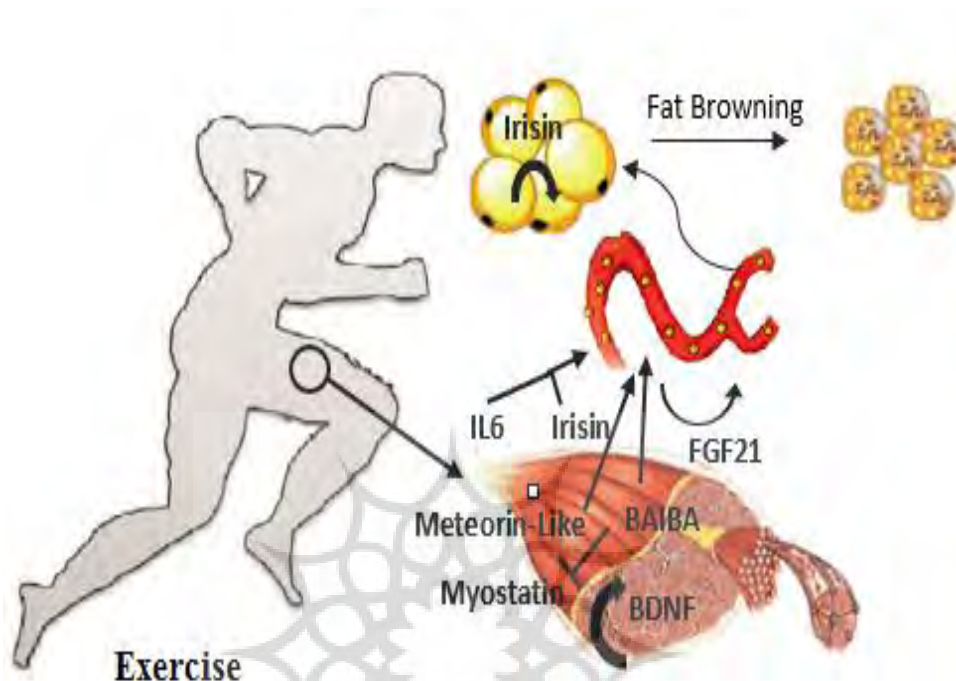
Table 1- Effective Gene in Turning WAT into BAT

Gene	Origin	Function
FOXC <sub>2</sub>	BAT & WAT	Increased sensitivity of $\beta$ -adrenoceptors, increased BAT mass, proliferation of beige fat cells, mitochondrial biogenesis and angiogenesis in adipose tissue
TIF <sub>2</sub>	BAT & WAT	Lowering fat accumulation, increase of insulin sensitivity, raising in BAT thermogenesis
TBX15	Most tissues	Collaboration with siRNAs to reduce the expression of UCP1 and mitochondrial biogenesis related genes
TFAM	Most tissues	Deletion of this gene from adipose tissue mitochondria leads to increased mitochondrial oxidation, better glucose tolerance, improved insulin resistance and treatment of obesity
BMP7	BAT	development of BAT, regulation of energy expenditure, strengthening of adrenergic pathways

**FOXC<sub>2</sub>**: Forkhead Box Protein C2. **TIF<sub>2</sub>**: Transcriptional Intermediary Factor-2. **TBX15**: T-Box 15. **TFAM**: Transcription Factor A, Mitochondrial. **BMP7**: Bone Morphogenetic protein 7(8, 9, 29, 49, 50)

### تمرینات ورزشی

حضور ذخایر مختلف بافت چربی قهوه‌ای که محل اصلی گرمزایی غیرلرزشی در بیشتر پستانداران است، به‌تازگی در انسان تأیید شده است. تعیین نقش این سلول‌های چربی در تنظیم سوخت‌وساز بدن در مراحل اولیه است. به‌تازگی پیشنهاد شده است که تمرینات ورزشی می‌توانند در گرمزایی غیرلرزشی تأثیر بگذارند. متابولیسم بافت چربی با تمرکز خاص بر تنظیم متابولیسم و همچنین ایجاد نمای کلی از تغییرات مولکولی که با واسطه تمرین ورزشی رخ می‌دهد، دانشی در حال توسعه است. در شکل و جدول شماره دو به انواع متابولیت‌هایی پرداخته شده است که در اثر تمرینات ورزشی از بافت چربی و عضلات ترشح می‌شوند و در قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید دخالت دارند که در ادامه بررسی می‌شوند و سپس اثر انواع تمرینات ذکر خواهد شد.



شکل ۲- اثر ورزش بر رهاشدن مایوکاین‌ها. Exercise Effect on Myokine Release.

ایریزین، اینترلوکین ۶، بتا آمینوبوتیریک اسید، متثورین و فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۱ با رهاشدن به خون و اثر بر بافت چربی در تغییر شکل این بافت مؤثر هستند. همچنین تمرین ورزشی با مهار میوآستاتین و تولید BDNF که به صورت اتوکراین در عضله عمل می‌کند، در این روند مؤثر است.

Irisin, interleukin-6, Beta-Aminobutyric Acid (BAIBA), Methorine (Metrn1) and Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) are Effective in Turning WAT into BAT. Exercise also Exerts its Effect by Inhibiting Myostatin and Elevated BDNF Producing in Muscles.

Table 2- Effective Cytokines in Exercise Altering WAT Phenotype

Name	Symbol	Description	References
Interleukin 6	IL6	Increased metabolism by increasing the consumption of FFAs in adipose tissue, as a myokine increase UCP1 expression in subcutaneous adipose tissue after exercise	(51-53)
Irisin	Irisin	Muscle contractions during exercise activate PGC1 $\alpha$ and FNDC5, and as a result of adrenergic stimulation, irisin will secrete from adipose tissue and muscle, resulting in phenotype change in WAT. In addition, exercise-induced increase in irisin reduces the expression of the myostatin gene.	(9, 48, 54-56)
Myostatin	MSTN	Inhibitory growth and differentiation factor for muscle. Genetic deletion in mice results in excessive beige and reduced fat stores in subcutaneous WAT.	(57-60)
Beta aminobutyric acid	BAIBA	It is secreted by the expression of PGC1 $\alpha$ and in subcutaneous WAT and leads to an increase in UCP1 and other factors for begging.	(61-64)
Meteorin-like	Metrn1	It results from the high expression of PGC1 $\alpha$ -4, which is effective in hypertrophy, increasing energy costs and expanding subcutaneous beige adipose tissue. Eccentric exercise leads to the release of high levels of this hormone into the bloodstream.	(64, 65)
Fibroblast growth factor 21	FGF21	Its involved in control of Insulin sensitivity, ketogenesis and glucose homeostasis. increase UCP1 expression in BAT and WAT	(52, 66, 67)
Brain-derived neurotrophic factor	BDNF	vital role in energy homeostasis. plays an important role in begging of subcutaneous adipose tissue and exercise is effective in raising BDNF (muscle endogenous) levels.	(52, 68)

### پاسخ‌ها به اثر تمرین بر UCP1

براساس شواهد موجود، اولین مطالعه‌ای که به بررسی تأثیر یک جلسه تمرین هوازی بر بیان UCP1 پرداخته است، نشان داد این تمرینات به صورت ۴۰ دقیقه دویدن بر تردمیل احتمالاً می‌توانند بیان

UCP1 را در زنان چاق افزایش دهند. همچنین شواهد نشان داده‌اند این تمرینات می‌توانند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید را از طریق رهاسازی ایریزین (از عضله و بافت چربی) و متئورین (از بافت چربی) به جریان خون افزایش دهند (۶۹). به علاوه، بررسی محتوای UCP1 در بافت چربی سفید اپی‌دیدمیال، دو ساعت پس از تمرین حاد شنا به مدت دو ساعت با حمل اضافه بار نشان داده است که بیان این ژن بلافاصله افزایش می‌یابد، اما این افزایش به صورت پیدایش بافت چربی بژ نشان داده نمی‌شود؛ چراکه شکل‌گیری این بافت با سایر مارکرهای مخصوص آن (جدول شماره یک) نشان داده می‌شود که در پاسخ به تمرینات حاد افزایشی در این ژن‌ها نشان داده نشده است (۷۰). مطالعه بعدی در این زمینه نشان می‌دهد دویدن موش‌ها روی تردمیل به مدت سه ساعت توانسته است بیان UCP1 را در بافت چربی قهوه‌ای افزایش دهد. بررسی دقیق‌تر نشان می‌دهد افزایش محتوای UCP1 بافت چربی قهوه‌ای در این مطالعه احتمالاً می‌تواند به دلیل افزایش کارکرد مسیر p-ERK1/2 در هیپوتالاموس موش‌ها و در نتیجه افزایش هزینه انرژی باشد (۷۱). بررسی اثر یک جلسه دویدن روی تردمیل با شیب منفی و مثبت و بدون شیب نشان داده است که تمرینات حاد نیز می‌توانند به افزایش PGC1 $\alpha$  و FNDC5 در بافت عضلات منجر شوند. به دنبال آن UCP1 نیز در بافت چربی سفید زیرپوستی افزایش یابد که مکانیسم اصلی یادشده در روند بیان UCP1 در بافت چربی بژ را یادآوری می‌کند (۷۲). افزایش UCP1 در بافت چربی سفید زیرپوستی به دنبال یک جلسه تمرین مقاومتی نیز مشاهده شده است. در این مطالعه افزایش متئورین به فعال‌سازی PGC4 $\alpha$  (از پلی‌مورفیسم‌های PGC1 $\alpha$  که در فعالیت ورزشی بسیار پراهمیت است) منجر می‌شود که از همین طریق افزایش FNDC5 و افزایش ایریزین و اثر بر بافت چربی سفید زیرپوستی اتفاق می‌افتد (۶۵).

#### سازگاری‌ها به اثر تمرین بر UCP1

پس از پژوهش بوستروم<sup>۱</sup> و همکاران (۷۳) در سال ۲۰۱۲ و معرفی مسییر PGC1 $\alpha$ /FNDC5/Irisin و اثر آن‌ها بر بیان UCP1 در بافت چربی سفید، پژوهش‌های فراوانی در زمینه اثر انواع تمرینات استقامتی انجام شده‌اند. تمرینات استقامتی با شدت متوسط (به وسیله چرخ گردان) در موش‌های DuhTp نشان داده‌اند پس از سه هفته، تغییر بسیار چشمگیری در فنوتیپ بافت چربی سفید زیرپوستی رخ می‌دهد (۵۶).

از دیگر مطالعات بسیار مهم در این زمینه می‌توان به مطالعه استنفورد<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰) اشاره کرد. آن‌ها دریافته‌اند تمرینات ورزشی بر تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید مؤثر هستند و موجب افزایش چشمگیر بیان ژن UCP1 در بافت چربی سفید احشایی و زیرپوستی و بیان مارکرهای ویژه بافت چربی

1. Bostrom  
2. Stanford

قهوه‌ای در بافت چربی سفید زیرپوستی می‌شوند. در پژوهش آن‌ها که هم به صورت انسانی و هم به صورت جانوری انجام شد، بهبود سطوح در گردش ادیوکاین‌ها و هموستاز گلوکز گزارش شد. نتیجه پژوهش آن‌ها نشان داد ورزش از طریق تغییر فنوتیپ بافتی می‌تواند بر سلامتی اثرگذار باشد. در پژوهشی دیگر با هدف سنجش اثر فعالیت بدنی بر رادیکال آزاد در روند بیان ژن UCP1 در بافت چربی سفید زیر پوستی، تمرینات شنا به مدت ۳۰ روز ارائه شد. پس از پایان مطالعه حضور رادیکال‌های آزاد برای بیان ژن UCP1 ضروری دانسته شد و افزایش بیان این ژن در اثر تمرینات ورزشی مشخص شد (۷۴). در این میان برخی مطالعات نیز به لزوم PGC1 $\alpha$  برای تمرینات ورزشی که به بیان ژن UCP1 در بافت چربی سفید منجر می‌شوند پرداخته‌اند. در این مطالعات، ۱- اثر منحصربه‌فرد ورزش هم در بافت چربی زیرپوستی و هم در بافت چربی احشایی، ۲- تفاوت در میزان بیان ژن UCP1 در بافت چربی زیرپوستی و بافت چربی احشایی، ۳- وابستگی بیان ژن UCP1 و PRDM16 و PGC1 $\alpha$  در بافت چربی سفید و ۴- مشخص شدن میزان پایه بیان UCP1 و PRDM16 در پاسخ به ورزش و تمرینات ورزشی وابسته به PGC1 $\alpha$  است. محتوای UCP1 در بافت چربی زیرپوستی ۱۹ برابر و در بافت چربی احشایی ۷/۵ برابر در موش‌های سالم افزایش پیدا کرد، اما در موش‌های فاقد PGC1 $\alpha$  تغییری روی نداد که این امر بازگوکننده اهمیت PGC1 $\alpha$  در این روند است (۱۱). همچنین در مطالعات اخیر نشان داده شده است درحالی‌که چاقی به کاهش بیان ژن UCP1 در بافت چربی سفید زیرپوستی منجر می‌شود، تمرینات استقامتی میزان آن را افزایش می‌دهند؛ این در حالی است که میزان این ژن را در بافت چربی قهوه‌ای کاهش می‌دهند که این امر می‌تواند به دلیل اثر مهارکننده سروتونین بر تحریکات  $\beta$  آدرنرژیک در بافت چربی قهوه‌ای باشد که از دیگر علل احتمالی افزایش نیافتن UCP1 در بافت چربی قهوه‌ای است. از سوی دیگر گرم‌آبودن فعالیت ورزشی وضعیتی را پدید می‌آورد تا فعالیت بافت چربی قهوه‌ای را برای ناپدیدکردن انرژی کاهش دهد؛ چراکه ورزش به نوبه خود فرایندی انرژی‌خواه است. به علاوه بدن همواره تلاش می‌کند دمای تنه را در حین فعالیت ورزشی کاهش دهد و افزایش گرم‌آزایی غیرلرزشی با این امر متضاد است (۷۵)؛ البته مطالعات در زمینه بررسی اثرات تمرین مقاومتی بر بافت چربی بزرگ محدود هستند. تنها در یک مطالعه که اثر هشت هفته تمرین مقاومتی بر رت‌های ویستار بررسی شد، افزایش میزان UCP1 در بافت چربی سفید زیرپوستی در پاسخ به افزایش ایریزین (پس از افزایش FNDC5 عضلانی) نشان داده شد (۲۴).

## بحث و نتیجه‌گیری

بافت چربی قهوه‌ای از حیث توانایی در سرکوب چاقی و مصرف اسیدهای چرب به هدفی ارزشمند برای مطالعه از نظر درمان چاقی و بیماری‌های متابولیک تبدیل شده است. سلول‌های این بافت به علت

محتوای زیاد میتوکندری و ژن منحصربه‌فرد UCP1 که عامل این مصرف انرژی زیاد محسوب می‌شود، به‌تازگی توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. سلول‌های مشابه با سلول‌های این بافت که در اثر تحریکات در بافت چربی سفید پدید می‌آیند نیز گونه‌ی جدیدی از سلول‌های چربی هستند که به موازات بافت چربی قهوه‌ای برای درمان و مقابله با چاقی مطالعه می‌شوند. افزون بر این، کشف چگونگی شکل‌گیری این سلول‌ها برای توسعه‌ی این روش درمانی از ارزش بسیاری برخوردار است. بسیاری از عوامل تنظیم‌کننده‌ی رونویسی، پروتئین‌ها و فاکتورهای در گردش که بر این روند اثرگذار هستند، شناخته شده‌اند، اما مکانیسم عمل عمدتاً ناشناخته باقی مانده است.

همچنین ورزش به‌عنوان یک محرک برای پیش‌برد این روند و تغییر فنوتیپ بافت و نیز تحریک بافت چربی قهوه‌ای شناسایی شده است که می‌تواند فصل جدیدی از مطالعات را برای پیدایش راه‌های مؤثر مبارزه با چاقی از این دیدگاه فراهم آورد. تمرینات از نظر اثرگذاری بر سایتوکاین‌ها که در پاسخ به تمرینات ورزشی ترشح می‌شوند، به روند تغییر فنوتیپ بافت چربی سفید سرعت می‌بخشند. نتایج در این راستا نشان داده است پاسخ به یک وهله تمرینات ورزشی می‌تواند اثر مفیدی بر بیان UCP1 در بافت چربی سفید اعمال کند، اما این اثرات در طولانی‌مدت مشاهده نخواهد شد و تنها بیان ژن مدنظر را تا چند ساعت افزایش می‌دهد. از طرف دیگر تمرینات ورزشی به‌خصوص تمرینات استقامتی که به‌منظور بررسی سازگاری‌ها در این زمینه بررسی شده‌اند، در بیشتر موارد افزایش بیان این مارکر را نشان داده‌اند که نشان می‌دهد تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای نیازمند گذر زمان است و سازگاری‌های طولانی‌مدت در پیدایش این روند مؤثر هستند.

با توجه به مطالب گفته‌شده و ناشناخته‌ماندن بسیاری از موارد از جمله مکانیسم‌های اثرگذار بر این روندها، انجام‌دادن مطالعات بسیاری برای شناخت موارد ذکرشده ضروری است. همچنین لازم است بررسی‌ها در سطح بیان پروتئین گسترش یابند تا بتوان با قاطعیت بیشتری درباره‌ی اثرگذاری تمرینات ورزشی چه به‌صورت پاسخ و چه به‌صورت سازگاری‌ها تصمیم‌گیری کرد.

### پیام مقاله

مطالب گردآوری شده در این مقاله منبع با ارزشی از عوامل مؤثر در تبدیل فنوتیپ بافت چربی فراهم نموده است. این مطالب می‌تواند جهت راهنمایی دانشجویان و محققان علاقه‌مند در این زمینه، راهنمای مناسبی باشد تا خلاءهای علمی در این زمینه را شناسایی کنند و مطالعات خود را در این بستر طراحی و پایه‌ریزی نمایند.

### منابع

1. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN Have a BRITE Future as a Therapeutic Agent in Humans? *Current Obesity Reports*. 2014;3:235-41.

2. Linden MA, Pincu Y, Martin SA, Woods JA, Baynard T. Moderate exercise training provides modest protection against adipose tissue inflammatory gene expression in response to high-fat feeding. *Physiological Reports*. 2014;2(7):
3. Varela-Rodriguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valina P, Vidal-Bretal B, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Scientific reports*. 2016;6:29898.
4. Joffin N, Jaubert AM, Bamba J, Barouki R, Noirez P, Forest C. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. *Adipocyte*. 2015;4(2):129-34.
5. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Ortega F, Delgado E, Sanchez-Ragnarsson C, et al. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PloS One*. 2015;10(4):e0124100.
6. Marandi SM, Abadi NG, Esfarjani F, Mojtahedi H, Ghasemi G. Effects of intensity of aerobics on body composition and blood lipid profile in obese/overweight females. *International Journal of preventive Medicine*. 2013;4(Suppl 1):S118-25.
7. Tsiloulis T, Watt MJ. Exercise and the Regulation of Adipose Tissue Metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015;135:175-201.
8. Lo KA, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Bioscience Reports*. 2013;33(5):
9. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
10. de Queiroz KB, Rodovalho GV, Guimaraes JB, de Lima DC, Coimbra CC, Evangelista EA, et al. Endurance training blocks uncoupling protein 1 up-regulation in brown adipose tissue while increasing uncoupling protein 3 in the muscle tissue of rats fed with a high-sugar diet. *Nutrition Research*. 2012;32(9):709-17.
11. Ringholm S, Grunnet Knudsen J, Leick L, Lundgaard A, Munk Nielsen M, Pilegaard H. GGC-1alpha is required for exercise- and exercise training-induced UCPI up-regulation in mouse white adipose tissue. *PloS One*. 2013;8(5):e64123.
12. Rocha-Rodrigues S, Rodriguez A, Gouveia AM, Goncalves IO, Becerril S, Ramirez B, et al. Effects of physical exercise on myokines expression and brown adipose-like phenotype modulation in rats fed a high-fat diet. *Life Science*. 2016;165:100-8.
13. Morton TL, Galior K, McGrath C, Wu X, Uzer G, Uzer GB, et al. Exercise Increases and Browns Muscle Lipid in High-Fat Diet-Fed Mice. *Frontiers in Endocrinology*. 2016;7:80.
14. Stine RR, Shapira SN, Lim HW, Ishibashi J, Harms M, Won KJ, et al. EBF2 promotes the recruitment of beige adipocytes in white adipose tissue. *Molecular Metabolism*. 2016;5(1):57-65.
15. Liu X, Rossmeisl M, McClaine J, Riachi M, Harper ME, Kozak LP. Paradoxical resistance to diet-induced obesity in UCPI-deficient mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(3):399-407.
16. Nakhuda A, Josse AR, Gburcik V, Crossland H, Raymond F, Metairon S, et al. Biomarkers of browning of white adipose tissue and their regulation during exercise- and diet-induced weight loss. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;104(3):557-65.



17. Nygaard H, Slettalokken G, Vegge G, Hollan I, Whist JE, Strand T, et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PloS One*. 2015;10(3):e0121367.
18. Kelishadi R, Minasian V, Marandi SM, Farajzadegan Z, Khalighinejad P, Shirdavani S, et al. Short-term effects of a physical activity intervention on obesity and aerobic fitness of adolescent girls. *International Journal of Preventive Medicine*. 2014;5(Suppl 2):S108-13.
19. De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, et al. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013;23(6):582-90.
20. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016;5(2):153-62.
21. Kahara T, Takamura T, Hayakawa T, Nagai Y, Yamaguchi H, Katsuki T ,et al. Prediction of exercise-mediated changes in metabolic markers by gene polymorphism. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2002;57(2):105-10.
22. Shen Y, Xu X, Yue K, Xu G. Effect of different exercise protocols on metabolic profiles and fatty acid metabolism in skeletal muscle in high-fat diet-fed rats. *Obesity*. 2015;23(5):1000-6.
23. Oh KS, Kim EY, Yoon M, Lee CM. Swim training improves leptin receptor deficiency-induced obesity and lipid disorder by activating uncoupling proteins. *Experimental & Molecular Medicine*. 2007;39(3):385-94.
24. Reisi J, Ghaedi K, Rajabi H, Marandi SM. Can Resistance Exercise Alter Irisin Levels and Expression Profiles of FNDC5 and UCP1 in Rats? *Asian Journal of Sports Medicine*. 2016;7(4):e35205.
25. Ambati S, Yu P, McKinney EC, Kandasamy MK, Hartzell D, Baile CA, et al. Adipocyte nuclei captured from VAT and SAT. *BMC Obesity*. 2016;3:35.
26. Esteve Rafols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinologia y nutricion: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2014;61(2):100-12.
27. Claria J, Nguyen BT, Madenci AL, Ozaki CK, Serhan CN. Diversity of lipid mediators in human adipose tissue depots. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2013;304(12):C1141-9.
28. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(2):e56415.
29. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine*. 2013;19(10):1252-63.
30. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014;19(1):25-37.
31. van der Lans AA ,Wierdsma R, Vosselman MJ, Schrauwen P, Brans B, van Marken Lichtenbelt WD. Cold-activated brown adipose tissue in human adults: methodological issues. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014;307(2):R103-13.
32. Oelkrug R, Polymeropoulos ET, Jastroch M. Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. *Journal of Comparative Physiology B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*. 2015;185(6):587-606.

33. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013;154(9):2992-3000.
34. Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohner-Jeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:4.
35. Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Debugging the host browns the fat. *Nature Medicine*. 2015;21(12):1390-1.
36. Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, Borsheim E, Radhakrishnan RS, Chao T, et al. Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans after Severe Adrenergic Stress. *Cell Metabolism*. 2015;22(2):219-27.
37. Chaurasia B, Kaddai VA, Lancaster GI, Henstridge DC, Sriram S, Galam DL, et al. Adipocyte Ceramides Regulate Subcutaneous Adipose Browning, Inflammation, and Metabolism. *Cell Metabolism*. 2016;24(6):820-34.
38. Porter C, Malagaris I, Sidossis LS. Is the heat surrounding adipose tissue mitochondria warranted? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2014;17(6):503-8.
39. Zuriaga MA, Fuster JJ, Gokce N, Walsh K. Humans and mice display opposing patterns of "browning" gene expression in visceral and subcutaneous white adipose tissue depots. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:27.
40. Grimpo K, Volker MN, Heppel EN, Braun S, Heverhagen JT, Heldmaier G. Brown adipose tissue dynamics in wild-type and UCP1-knockout mice: in vivo insights with magnetic resonance. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(3):398-409.
41. Devlin MJ. The "Skinny" on brown fat, obesity, and bone. *American journal of physical anthropology*. 2015;156(Suppl 59):98-115.
42. Divakaruni AS, Brand MD. The regulation and physiology of mitochondrial proton leak. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2011;26(3):192-205.
43. Cao W, Medvedev AV, Daniel KW, Collins S. beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(29):27077-82.
44. Inokuma K, Ogura-Okamoto Y, Toda C, Kimura K, Yamashita H, Saito M. Uncoupling protein 1 is necessary for norepinephrine-induced glucose utilization in brown adipose tissue. *Diabetes*. 2005;54(5):1385-91.
45. Peymani M, Ghaedi K, Irani S, Nasr-Esfahani MH. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Activity is Required for Appropriate Cardiomyocyte Differentiation. *Cell Journal*. 2016;18(2):221-8.
46. Zadegan FG, Ghaedi K, Kalantar SM, Peymani M, Hashemi MS, Baharvand H, et al. Cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells is influenced by a PPAR gamma/PGC $\alpha$ -alpha-FNDC5 pathway during the stage of cardiac precursor cell formation. *European Journal of Cell Biology*. 2015;94(6):257-66.
47. Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, et al. Does PGC1alpha/FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? *Neuromolecular Medicine*. 2016;18(1):1-15.

48. 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-1alpha-FNDC5/irisin pathway in obese and non-obese male C57BL/6 mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(7):651-62.
49. Picard F, Gehin M, Annicotte J, Rocchi S, Champy MF, O'Malley BW, et al. SRC-1 and TIF2 control energy balance between white and brown adipose tissues. *Cell*. 2002;111(7):931-41.
50. Vernochet C, Mourier A, Bezy O, Macotela Y, Boucher J, Rardin MJ, et al. Adipose-specific deletion of TFAM increases mitochondrial oxidation and protects mice against obesity and insulin resistance. *Cell Metabolism*. 2012;16(6):765-76
51. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, Mendez-Gimenez L, Fruhbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiologica*. 2017;219(2):362-81.
52. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:320724.
53. Knudsen JG, Murholm M, Carey AL, Bienso RS, Basse AL, Allen TL, et al. Role of IL-6 in exercise training- and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue. *PloS One*. 2014;9(1):e84910
54. Tekin S, Erden Y, Ozyalin F, Onalan EE, Cigremis Y, Colak C, et al. Central irisin administration suppresses thyroid hormone production but increases energy consumption in rats. *Neuroscience Letters*. 2018;674:136-41.
55. Perez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Baamonde I, Baltar J, Castro AI, Dominguez E, et al. Lack of adipocyte-fnDC5/irisin expression and secretion reduces thermogenesis and enhances adipogenesis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16289.
56. Brenmoehl J, Ohde D, Albrecht E, Walz C, Tuchscherer A, Hoeflich A. Browning of subcutaneous fat and higher surface temperature in response to phenotype selection for advanced endurance exercise performance in male DUhTP mice. *Journal of Comparative Physiology B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*. 2017;187(2):361-73.
57. Braga M, Pervin S, Norris K, Bhasin S, Singh R. Inhibition of in vitro and in vivo brown fat differentiation program by myostatin. *Obesity*. 2013;21(6):1180-8
58. Schwarz NA, McKinley-Barnard SK, Spillane MB, Andre TL, Gann JJ, Willoughby DS. Effect of resistance exercise intensity on the expression of PGC-1alpha isoforms and the anabolic and catabolic signaling mediators, IGF-1 and myostatin, in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(8):856-63.
59. Kazemi F. The correlation of resistance exercise-induced myostatin with insulin resistance and plasma cytokines in healthy young men. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(4):383-8.
60. Garcia-Fontana B, Reyes-Garcia R, Morales-Santana S, Avila-Rubio V, Munoz-Garach A, Rozas-Moreno P, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine*. 2016;52(1):54-62.

61. Roberts LD, Bostrom P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, et al. beta-Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic beta-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metabolism*. 2014;19(1):96-108.
62. Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi SC. Browning of White Fat: Novel Insight Into Factors, Mechanisms, and Therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*. 2017;232(1):61-8.
63. Stranska Z, Svacina S. [Myokines - muscle tissue hormones]. *Vnitřní Lekarství*. 2015;61(4):365-8.
64. Ost M, Coleman V, Kasch J, Klaus S. Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free radical Biology & Medicine*. 2016;98:78-89.
65. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279-91.
66. Fain JN, Company JM, Booth FW, Laughlin MH, Padilla J, Jenkins NT, et al. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2013;62(10):1503-11.
67. Mottillo EP, Desjardins EM, Fritzen AM, Zou VZ, Crane JD, Yabut JM, et al. FGF21 does not require adipocyte AMP-activated protein kinase (AMPK) or the phosphorylation of acetyl-CoA carboxylase (ACC) to mediate improvements in whole-body glucose homeostasis. *Molecular Metabolism*. 2017;6(6):471-81.
68. Zsuga J, Tajti G, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Medical Hypotheses*. 2016;90:23-8.
69. Dantas WS, Murai IH, Perandini LA, Azevedo H, Moreira-Filho CA, Camara NO, et al. Acute exercise elicits differential expression of insulin resistance genes in the skeletal muscle of patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2017.
70. Shen Y, Zhou H, Jin W, Lee HJ. Acute exercise regulates adipogenic gene expression in white adipose tissue. *Biology of Sport*. 2016;33(4):381-91.
71. Gaspar RC, Munoz VR, Kuga GK, Nakandakari S, Minuzzi LG, Botezelli JD, et al. Acute physical exercise increases leptin-induced hypothalamic extracellular signal-regulated kinase1/2 phosphorylation and thermogenesis of obese mice. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(1):697-704.
72. Dehghani M, Kargarfard M, Rabiee F, Nasr-Esfahani MH, Ghaedi K. A comparative study on the effects of acute and chronic downhill running vs uphill running exercise on the RNA levels of the skeletal muscles PGC1-alpha, FNDC5 and the adipose UCP1 in BALB/c mice. *Gene*. 2018;679:369-76.
73. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
74. Trevellin E, Scorzeto M, Olivieri M, Granzotto M, Valerio A, Tedesco L, et al. Exercise training induces mitochondrial biogenesis and glucose uptake in subcutaneous adipose tissue through eNOS-dependent mechanisms. *Diabetes*. 2014;63(8):2800-11.

75. Shirkhani S, Marandi SM, Kazeminasab F, Esmaeili M, Ghaedi K, Esfarjani F, et al. Comparative studies on the effects of high-fat diet, endurance training and obesity on Ucp1 expression in male C57BL/6 mice. *Gene*. 2018;676:16-21.

#### استناد به مقاله

شیرخانی سمانه، مرندی سید محمد، کاظمی نسب فاطمه، قائدی کامران، اسفرجانی فهیمه، نصرافهانی محمدحسین. اثر ورزش بر بافت چربی بزرگ. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۴۰۰؛ ۱۳(۵۰): ۱۷-۳۸. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2019.5561.1735

Shirkhani S, Marandi SM, Kazeminasab F, Ghaedi K, Esfarjani F, Nasr-Esfahani MH. The Effect of Exercise on Beige Adipose Tissue. *Sport Physiology*. Summer 2021; 13 (50): 17-38. (In Persian). Doi: 10.22089/SPJ.2019.5561.1735

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی  
پرتال جامع علوم انسانی