

Effect of aerobic training and capsaicin on the expression of lipogenic genes SREBP-1c and FASN in liver tissue of obese rats

Fatemeh Ghoreishi¹ , Saqqa Farajtabar Behrestaq^{1*} , Amir Taghipoor¹ , Masoumeh Habibian^{1*} 

¹Dept of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: Nov. 08, 2023
Revised: Apr. 08, 2023
Accepted: Apr. 16, 2024
Published Online: Jun. 15, 2024

* **Correspondence to:**
Saqqa Farajtabar Behrestaq

Dept of Physical Education
and Sport Sciences,
Qaemshahr Branch, Islamic
Azad University, Qaemshahr,
Iran

Email:
farajtabarp@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: Consuming a high-fat diet causes obesity, which is one of the hallmarks of metabolic syndrome. The present study aimed to assess the effect of aerobic training and capsaicin supplementation on the expression of lipogenic genes SREBP-1c and FASN in the liver tissue of obese rats

Material & Methods: For this experimental research, 40 eight-week-old male Wistar rats weighing 181.5 ± 2.3 grams were selected as samples. Thereafter, eight rats were fed a normal diet (ND), and 32 rats were fed a high-fat diet (HFD) and randomly assigned to five groups: normal diet, high-fat diet, high-fat diet-training, high-fat diet-capsaicin, and high-fat diet-training-capsaicin. The exercise groups performed an incremental aerobic exercise program (15-25 m/min, 30-60 min/day, five days/week) on a treadmill for eight weeks. Capsaicin (4 mg/kg/day) was taken orally by gavage once a day.

Results: Induction of obesity was associated with increased expression of SREBP-1C ($P=0.001$) and FASN ($P=0.001$). It was also revealed that aerobic exercise with capsaicin supplementation significantly decreased SREBP-1C and FASN gene expression in the experimental groups compared to the obese group. Finally, this reduction trend was significant in the combined group compared to the supplement group.

Discussion & Conclusion: It is possible that the use of capsaicin, along with aerobic physical activity, is an effective strategy to neutralize the markers of hepatic lipogenesis.

Keywords: Aerobic exercise, Capsaicin, FASN, Liver, SREBP-1c

How to cite this paper

Ghoreishi F, Farajtabar Behrestaq S, Taghipour A, Habibian M. Effect of aerobic training and capsaicin on the expression of lipogenic genes SREBP-1c and FASN in liver tissue of obese rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(2): 44-54.

تأثیر تمرین هوازی و کپسایسین بر بیان ژن‌های لیپوزنیک SREBP-1c و FASN بافت کبدی موش‌های صحرایی چاق

فاطمه قریشی^۱ ID، سقا فرج‌تبار بهرستاق^{۱*} ID، امیر تقی پور^۱ ID، معصومه حبیبیان^۱ ID

^۱ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قانمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قانمشهر، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۷

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۱/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۲۸

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۳/۲۶

نویسنده مسئول:

سقا فرج‌تبار بهرستاق

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قانمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قانمشهر، ایران

Email:

farajtabarp@yahoo.com

مقدمه: مصرف رژیم غذایی پرچرب باعث چاقی می‌شود و چاقی از ویژگی‌های بارز سندرم متابولیک است. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی و مکمل کپسایسین بر بیان ژن‌های لیپوزنیک SREBP-1c و FASN بافت کبدی موش‌های صحرایی چاق بود.

مواد و روش‌ها: برای انجام تحقیق تجربی حاضر، ۴۰ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای با میانگین وزن 181.5 ± 2.3 گرم از نژاد ویستار به‌عنوان نمونه انتخاب شدند؛ سپس ۸ سر از رت‌ها از رژیم غذایی طبیعی (ND) و ۳۲ سر رت نیز از رژیم غذایی پرچرب (HFD) تغذیه کردند و به‌طور تصادفی به ۵ گروه: رژیم طبیعی، رژیم پرچرب، رژیم غذایی پرچرب-تمرین، رژیم غذایی پرچرب-کپسایسین و رژیم غذایی پرچرب-تمرین-کپسایسین تقسیم گردیدند. گروه‌های تمرین به مدت هشت هفته برنامه تمرین هوازی فزاینده (۲۵-۱۵ متر در دقیقه، ۶۰-۳۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته) را روی تردمیل انجام دادند. کپسایسین نیز (۴ mg/kg/day) یک‌بار در روز به‌صورت خوراکی با گاوآذ خوراندند.

یافته‌های پژوهش: الفای چاقی با افزایش بیان SREBP-1C ($P < 0.001$) و FASN ($P < 0.001$) همراه بود؛ همچنین مشخص گردید، تمرین هوازی همراه با مصرف مکمل کپسایسین موجب کاهش معنادار بیان ژن SREBP-1C و FASN در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه چاق شد. در نهایت، این روند کاهشی در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه مکمل معنادار بود.

بحث و نتیجه‌گیری: احتمال دارد استفاده از کپسایسین به‌همراه فعالیت بدنی هوازی راهبرد مؤثر برای خنثی کردن نشانگرهای لیپوزنیک کبدی باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، کپسایسین، SREBP-1c، FASN، کبد

استناد: قریشی فاطمه، فرج‌تبار بهرستاق سقا، تقی‌پور امیر، حبیبیان معصومه. تأثیر تمرین هوازی و کپسایسین بر بیان ژن‌های لیپوزنیک SREBP-1c و FASN بافت کبدی موش‌های صحرایی چاق. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، خرداد ۱۴۰۳؛ ۲(۲): ۴۴-۵۴.



مقدمه

چاقی توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان بارزترین مشکل بهداشت عمومی در سراسر جهان شناخته شده است (۱). مشکل چاقی ۵۰۰ میلیون بزرگسال را تحت تأثیر قرار داده است. توده اضافی بدن باعث اختلال جدی در هموستاز کلسیم سیتوزولی و اندامک سلولی، به ویژه در بافت‌های فعال متابولیکی مانند بافت کبد و چربی می‌شود. این تغییرات متابولیسم کلسیم به افزایش تولید گلوکز کبدی، لیپوژنز بافت‌های مختلف مانند کبد و التهاب منجر می‌گردد (۱).

لیپوژنز کبد توسط تعدادی از عامل‌های رونویسی از جمله پروتئین تنظیم‌کننده عنصر اتصال‌دهنده استرول (SREBP-1) و اسید چرب سنتاز (FAS) تنظیم می‌شوند. مطالعات مختلف تأیید کرد که SREBP-1c در تنظیم سنتز اسیدهای چرب و لیپوژنز نقش دارد و SREBP-1a می‌تواند در دو مسیر SREBP-1c و SREBP-2 (ویژه متابولیسم کلسترول) نقش داشته باشد (۲). پروتئین SREBP1 از طریق آبتشار سیگنالینگ انسولین می‌تواند تحریک و فعال گردد. در همین رابطه، پدرسون و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که مهار mTORC1 در کبد می‌تواند عملکرد SREBP (پروتئین تنظیم‌کننده عنصر اتصال‌دهنده استرول) را مختل کند و باعث مقاومت در برابر استئاتوز کبدی موش و هیپرکلسترولمی ناشی از رژیم غذایی پرچرب و پرکلسترول شود (۳). تحت شرایط پاتولوژیک، فعال‌سازی SREBP-1 می‌تواند باعث اختلال در عملکرد لیپید گردد که به بیماری‌های متابولیک مختلف مانند چاقی، دیابت، بیماری کبد چرب غیرالکلی و سرطان کمک می‌کند (۴).

با توجه به اهمیت این پروتئین‌ها، پژوهشگران سعی می‌کنند از مداخله‌هایی استفاده نمایند که باعث تغییر در این ژن‌ها/پروتئین‌ها و مولکول‌های پایین دست آن‌ها می‌شود. فعالیت ورزشی یکی از مداخله‌های مورد توجه است که آثار مفیدی بر سلامت کلی دارد و نقش آن در درمان و پیشگیری از بیماری‌های متابولیک مانند چاقی به خوبی شناخته شده است (۳). شواهد بسیاری وجود دارد که فعالیت ورزشی منظم به

حفظ وزن بدن و کاهش چربی و تناسب متابولیکی در چاقی کمک می‌کند. به نظر می‌رسد، تمرینات هوازی در این زمینه تأثیر بسزایی داشته باشند (۵). با وجود این، سازوکار مولکولی تأثیرگذاری تمرین ورزشی به خوبی درک نشده است. یکی از مسیرهای مهم تنظیم متابولیسم و سوخت‌وساز بافت چربی مسیر SREBP1/mTOR است که مطالعات بسیار اندکی در این باره وجود دارد؛ با این حال، در تحقیقی یعقوب‌پور و همکاران (۲۰۱۸) که به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP در بافت چربی موش‌های باردار پرداختند، افزایش معنی‌داری را در محتوای پروتئین‌های mTOR و SREBP در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده کردند (۶). به طور کلی، کشف ارتباط میان mTOR و SREBP1 فصل جدیدی از درک ما درباره سازوکارهای مولکولی تنظیم لیپوژنز را باز می‌کند.

علاوه بر فعالیت ورزشی، شواهد روزافزون نشان داد که بسیاری از گیاهان، محصولات طبیعی و ترکیبات مشتق از آن‌ها مانند فلفل تند می‌توانند از پیشرفت استئاتوز کبدی جلوگیری کنند. نقش فلفل تند از ۷۰۰۰ سال پیش از میلاد در رژیم‌های غذایی جوامع و فرهنگ‌های مختلف در سراسر جهان با سابقه طولانی در طعم‌دهی، رنگ آمیزی، نگهداری غذا و همچنین داروها برجسته است. در فلفل چیلی بیش از ۲۰۰ ماده تشکیل‌دهنده فعال شناسایی شده است و برخی از ترکیبات فعال آن نقش‌های متعددی در کل بدن دارند. کپسایسین، به عنوان یک ترکیب فعال اصلی از فلفل چیلی، به سبب نقش‌های مفید متعدد آن در بدن انسان، از جمله درمان التهاب، درد و آرتریت روماتوئید شناسایی شده است. چندین مطالعه پیش‌بالینی نشان داد که کپسایسین می‌تواند نئوپلازی‌های مختلف انسانی را با تولید گونه‌های اکسیژن فعال و افزایش آپوپتوز سرکوب کند (۷). در نهایت، کپسایسین خواص آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی را نشان داد و فرض بر این بود که این ترکیب پیامدهای مهمی در پیشگیری یا درمان بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند بیماری آلزایمر دارد (۱). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که مصرف غذاهای حاوی کپسایسین با شیوع کمتر چاقی همراه است. سازوکار بالقوه

ساخت شرکت رازی راد، در دمای محیطی ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی-گراد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا ۵۵ تا ۶۵ درصد نگهداری و با غذاهای تولید مراکز تولید خوراک دام به صورت پلت تغذیه شدند. پس از یک هفته سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید، به دو گروه رژیم غذایی طبیعی (ND) و رژیم غذایی پرچرب (HFD) تقسیم گردیدند. موش‌های گروه ND به مدت هشت هفته با غذایی استاندارد (۲۳ درصد پروتئین، ۶۵ درصد کربوهیدرات و ۱۲ درصد چربی) تغذیه شدند. در همین مدت، موش‌های گروه HFD از رژیم غذایی پرچرب (شامل ۱۷ درصد پروتئین، ۴۳ درصد کربوهیدرات و ۴۰ درصد چربی) استفاده کردند. غذای استاندارد و غذای پرچرب با هماهنگی موسسه پاستور تهیه گردید. بر اساس شاخص لی، موش‌های با مقادیر بالای ۳۱۰ چاق محسوب شدند (۹). پس از هشت هفته، همه موش‌ها به ۵ گروه رژیم غذایی طبیعی (ND)، پرچرب (HFD)، پرچرب-تمرین (HFDT)، پرچرب-مکمل (HFDCap) و پرچرب-تمرین-مکمل (HFDTCap) تقسیم گردیدند. در ادامه پژوهش، رژیم غذایی پرچرب به رژیم غذایی استاندارد تغییر یافت.

پیش از شروع تمرین اصلی و به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط تردمیل، موش‌ها یک هفته طی پنج جلسه، به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه فعالیت بدنی هوازی شامل دویدن روی تردمیل با شیب صفر درصد به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته بود. در هفته اول، موش‌ها یک برنامه تمرینی هوازی فزاینده را روی تردمیل با شدت ۱۵ متر در دقیقه، به مدت ۳۰ دقیقه انجام دادند. پس از آن، شدت فعالیت از ۱۵ متر در دقیقه به ۲۵ متر در دقیقه در هفته هفتم رسید و زمان فعالیت نیز به ۶۰ دقیقه افزایش یافت (جدول شماره ۱). با توجه به منبع استفاده شده، این شدت تمرین معادل ۶۰-۵۰ درصد VO₂max در موش‌های چاق بود (۱۰). به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره نوار گردان) استفاده شد.

آثار ضد چاقی کپسایسین شامل افزایش اکسیداسیون لیپیدها و مهار آدیپوژنز، افزایش و فعال کردن چربی قهوه‌ای و ترموژنز، سرکوب اشتها و افزایش سیری از طریق مسیرهای عصبی در هیپوتالاموس و تعدیل عملکرد دستگاه گوارش است (۷). علاوه بر این، نشان داده شده که کپسایسین AMPK را فعال می‌کند و مسیر Akt/mTOR را مهار می‌نماید که تنظیم‌کننده اصلی لیپوژنز کبدی است (۸). با توجه به اختلال در عملکرد متابولیکی کبد به دنبال افزایش وزن و چاقی، اهمیت کبد در زندگی، تأثیر منفی چاقی بر زندگی فردی و اجتماعی، اهمیت کشف بهترین روش برای کاهش آثار منفی چاقی و به موازات افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کشورها به ویژه در حوزه گروه‌های خاص، کاربرد درمان‌های غیردارویی از جمله درمان‌ها و شیوه‌های پیشگیرانه طب سنتی و مکمل روزبه‌روز اهمیت بیشتری یافته است که از مهم‌ترین این روش‌ها می‌توان به اصلاح رژیم غذایی، استفاده از گیاهان دارویی و اصلاح سبک زندگی اشاره کرد. به نظر می‌رسد، فعالیت‌های بدنی و کپسایسین تأثیر مفیدی بر بهبود عملکرد کبد در نمونه‌های چاق دارد. با وجود این، تأثیرات فیزیولوژیکی کپسایسین و سازگاری‌های ناشی از فعالیت ورزشی طولانی‌مدت، اثر هم‌زمان فعالیت ورزشی و کپسایسین بر بیان ژن‌های لیپوژنیک SREBP-1c و FASN بافت کبدی در مدل موش‌های چاق کمتر بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در تحقیق تجربی حاضر، اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا و شرایط نگهداری مناسب مدنظر قرار گرفت و چگونگی کشتار موش‌ها رعایت شد. این مطالعه با کد IR.IAU.SARI.REC.1401.249 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری ثبت شده است. در پژوهش حاضر ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از نژاد ویستار از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهیه و به مرکز تحقیقات منتقل گردید. در طول دوره پژوهش، حیوانات در قفس‌های پلی کربنات شفاف با ابعاد ۳۰×۱۵×۱۵ سانتی‌متر

جدول شماره ۱. دستورالعمل تمرین در مدت هشت هفته

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
۱۵	۱۶	۱۸	۲۰	۲۱	۲۳	۲۵	۲۵
۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۰

mRNA اولین رشته DNA را سنتز کرد. در این مطالعه، سنتز cDNA با استفاده از کیت یکتا تجهیز آزما (تهران، ایران) و با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت؛ همچنین همه پرایمرها با نرم افزار Allele ID vol.7.8 طراحی شد و از ژن $\beta 2m$ (بتا ۲ میکرو گلوبولین) به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. همه پرایمرها به صورت اتصال آگرون-آگرون طراحی شدند و برای اطمینان از تکثیر نشدن DNA ژنومی، از ۲۵ نانوگرم cDNA و ۲۵ نانوگرم RNA در تیوب های جداگانه از واکنش PCR و به کارگیری از ژل آگاروز ۱/۵ درصد استفاده گردید (جدول شماره ۲).

در نهایت برای اندازه گیری mRNA 1 میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم RQ1 RNase-free DNase-I (Promega) و (RT) retro-transcribed تیمار شد. واکنش Real-time PCR با استفاده از دستگاه SYBR Green Master Mix انجام گردید. دستورالعمل چرخه حرارتی استفاده شده Real time-PCR شامل: 95° به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن 40° سیکل ۱۵ ثانیه ای در حرارت 95° ، 55° ثانیه در 60° و ۵ ثانیه در 72° بود؛ سپس در دمای 72° درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه نگهداری شد.

گروه های مکمل نیز کپسایسین تهیه شده از شرکت سیگما-آلد ریچ را به صورت محلول کپسایسین (4/ml) در سالین ۰/۹ درصد به صورت خوراکی با گاوآژ یک بار در روز با دوز 4/kg/mg به مدت هشت هفته در صبح دریافت کردند (۱۱).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، همه نمونه ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین 60/mg/kg و زایلازین 5/mg/kg بی هوش شدند. بافت مورد نظر بلافاصله پس از جداسازی، وزن کشی و شست و شو با سالین فوراً در تیوب های حاوی RNA later برای جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شد و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای -80° درجه سانتی گراد تا زمان اندازه گیری نگهداری گردید. برای بررسی بیان شاخص های مورد نظر در هر گروه از تکنیک PCR Real Time استفاده شد؛ سپس برای انجام آنالیز بیان ژن، پس از مراحل استخراج RNA و حذف باقی مانده های DNA ژنومی، به سنتز cDNA به عنوان الگوی اولیه برای واکنش های RT-PCR اقدام گردید. آنزیم رونوشت بردار معکوس همراه با دئوکسی نوکلئوتیدهای تری-فسفات (A,T,C,G) از روی

جدول شماره ۲. مشخصات توالی پرایمرهای مربوط به هریک از ژن ها

Gene	Forward	Rverse
SREBP-1c	GGAGCCATGGATTGCACATT	TGGGATGCTTGATCTGCTGTA
FASN	TTCTACGGCTCCACGCTCTTC	GAAGAGTCTTCGTCAGCCAGGA

یافته های پژوهش

میانگین وزن گروه ها در مرحله پیش از القای چاقی و در دوره القای چاقی در جدول شماره ۳ و پس از القای چاقی در جدول شماره ۴ ارائه شده است

در انتها از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) و آزمون های تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی با استفاده از نرم افزار SPSS vol.20 در سطح معناداری $P < 0,05$ برای تجزیه و تحلیل آماری داده ها استفاده گردید.

جدول شماره ۳. میانگین وزن گروه‌ها پیش از القا و در دوره القای چاقی در طول هشت هفته.

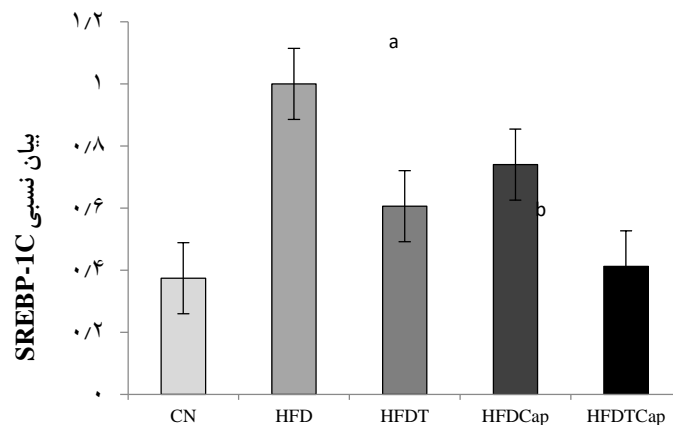
دوره	پیش از القای چاقی				القای چاقی		
	موش ۸ هفته‌ای	پس از سازگاری	گروه	هفته اول	هفته دوم	هفته چهارم	هفته هشتم
(هفته) سن	هشت	نه		ده	یازده	سیزده	پانزده
گروه‌ها	۱۸۱/۵±۲/۳	۱۹۷/۵±۸/۷	ND	۲۱۳/۱±۳۹/۱	۲۱۸/۳±۱۲/۲	۲۴۶/۲±۱۷/۵	۲۶۰/۵±۳۱/۳
			HFD	۲۰۴/۳±۳۱/۴	۲۳۵/۵±۱۴/۶	۲۷۵/۴±۴۶/۷	۳۱۱/۲±۱۸/۸

جدول شماره ۴. میانگین وزن گروه‌ها پیش از القا و در دوره القای چاقی در طول هشت هفته.

اعمال متغیر مستقل						
		شروع هفته اول	هفته دوم	هفته چهارم	هفته ششم	هفته هشتم
		هفته	هجده	بیست	بیست و دو	بیست و چهار
گروه‌ها	سن (هفته)	ND				
	HFD	۲۷۲/۷±۲۵/۵	۲۸۴/۵۶±۵۴/۴۳	۲۹۳/۴۳±۱۱/۶۷	۲۹۹/۳۱±۷۷/۹	۳۱۴/۳۱±۴۴/۵۴
	HFDT	۳۴۱/۵۴±۲۵/۷۲	۳۸۲/۴۴±۱۲/۲۳	۴۰۷/۲۳±۳۱/۱۱	۴۴۰/۱۰±۹۰/۴۳	۴۶۸/۳۳±۶۵/۳۲
	HFDCap	۳۵۱/۴۵±۶۵/۱۵	۳۷۸/۵۴±۴۳/۴۵	۳۹۰/۶۱±۵۶/۴۱	۴۱۰/۳۳±۳۳/۱۱	۴۱۱/۷۵±۳۲/۴۱
	HFDTCap	۳۴۱/۳۴±۲۵/۷۶	۳۷۹/۲۲±۳۴/۱۵	۳۹۵/۵۹±۳۴/۵۱	۴۱۷/۱۰±۹۱/۸۷	۴۲۵/۱۱±۳۷/۷۶
		۳۵۴/۲۳±۶۲/۸۸	۳۷۰/۶۵±۱۱/۵۴	۳۸۵/۲۶±۷۰/۲۲	۳۸۸/۳۱±۶۸/۱۲	۳۹۳/۳۷±۷۷/۷۱

SREBP-1C در گروه پرچرب نسبت به گروه کنترل-سالم نشان داد؛ همچنین کاهش معنی داری در گروه‌های پرچرب-تمرین (P=0.009) و پرچرب-تمرین-کپسایسین (P=0.000) نسبت به گروه پرچرب مشاهده شد (نمودار شماره ۱).

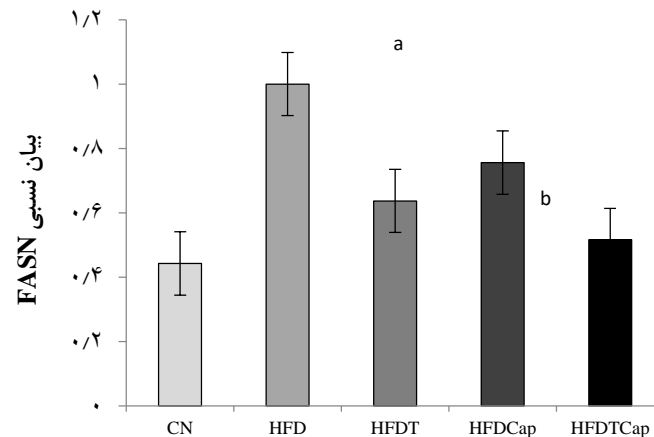
نتایج نشان داد، تمرین هوازی همراه با مصرف کپسایسین بر بیان ژن SREBP-1C بافت کبدی موش‌های صحرایی چاق در گروه‌های مختلف تأثیر دارد (P=0.001، F=10.466). نتایج افزایش معنی داری را در میزان تغییرات ژن



نمودار شماره ۱. تغییرات بیان نسبی SREBP-1C بافت کبد در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح P<0.05). a. تفاوت با CN؛ b. تفاوت با گروه HFD؛ CN. کنترل-سالم؛ HFD. رژیم غذایی پرچرب؛ HFDT. رژیم غذایی پرچرب-تمرین؛ HFDCap. رژیم غذایی پرچرب-کپسایسین؛ HFDTCap. رژیم غذایی پرچرب-تمرین-کپسایسین.

همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های پرچرب-تمرین ($P=0.000$)، پرچرب-کپسایسین ($P=0.015$) و پرچرب-تمرین-کپسایسین ($P=0.000$) نسبت به گروه پرچرب مشاهده شد. (نمودار شماره ۲).

یافته دیگر تحقیق نشان داد که تمرین هوازی همراه با مصرف کپسایسین بر بیان ژن FASN بافت کبدی موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف تأثیر دارد ($P=0.001$)، ($F=17.95$). نتایج افزایش معنی‌داری را در میزان تغییرات ژن FASN در گروه پرچرب نسبت به کنترل-سالم نشان داد؛



نمودار شماره ۲. تغییرات بیان نسبی FASN بافت کبد در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح $P < 0.05$). تفاوت با CN؛ تفاوت با گروه HFD؛ کنترل-سالم؛ HFD؛ رژیم غذایی پرچرب؛ HFDT؛ رژیم غذایی پرچرب-تمرین؛ HFDCap؛ رژیم غذایی پرچرب-کپسایسین؛ HFDTCap؛ رژیم غذایی پرچرب-تمرین-کپسایسین

ژن SREBP-1c از طریق مهار فعالیت AMPK و کاهش بیان و ترشح آدیپونکتین است که به‌نوبه خود بیان SREBP-1c را از طریق کاهش فعالیت AMPK تنظیم می‌کند (۱۴). در پژوهش حاضر افزایش بیان ژن SREBP-1c احتمال دارد به علت افزایش بیان ژن گیرنده A1 کبد و یا افزایش بیش‌ازحد سطوح چربی ناشی از رژیم غذایی پرچرب باشد که تحت تأثیر انسولین به‌عنوان یکی از محرک‌های اصلی SREBP-1c قرار می‌گیرد. البته قابل‌ذکر است که این سازوکار با یافته کوئین و همکاران (۲۰۱۶) متناقض است که بیان داشتند بیان ژن SREBP-1c به گیرنده A1 سلول‌های کبدی ارتباط ندارد. علت این یافته را بیان بسیار کم گیرنده A1 در کبد عنوان کردند که در چندین مطالعه نیز نشان داده شده است. این مسئله موجب می‌شود که گیرنده A1 نقش اندکی در تنظیم فرایندهای لیپوژنیک داشته باشد (۱۵)؛ همچنین پروتئین کلیدی AKT یکی از پروتئین‌های مهم و تأثیرگذار بر مسیر

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش بیان ژن SREBP-1c و FASN بافت کبدی در موش‌های صحرایی چاق در مقایسه با گروه کنترل شد. در این رابطه می‌توان عنوان کرد که لیپوژن کبد توسط تعدادی از عامل‌های رونویسی از جمله SREBP تنظیم می‌شود. SREBP-1c عامل اصلی تنظیم‌کننده ژن‌های لیپوژن کبد است که در سنتز تری‌گلیسرید دخالت دارد (۱۲)؛ همچنین احتمال دارد سازوکار بیوشیمیایی کبد چرب ناشی از رژیم غذایی پرچرب تا حدودی به‌واسطه فعالیت گیرنده A1 باشد که موجب تنظیم ژن‌های درگیر در سنتز چربی مانند SREBP-1c می‌گردد (۱۳). سازوکارهای دیگری را نیز می‌توان در افزایش بیان ژن‌های لیپوژنیک از جمله SREBP-1c در نظر گرفت که شامل فعال‌سازی مستقیم ژن SREBP-1c توسط سازوکارهای درون‌سلولی، افزایش بیان پروتئین و

و تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان پروتئین SREBP-1c در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب پرداختند و نشان دادند، تمرینات استقامتی اثر معناداری بر کاهش بیان ژن SREBP-1c دارد (۲۱)؛ همچنین در تحقیق دیگری، آسانو و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی آثار رژیم غذایی ژاپنی در ترکیب با تمرین ورزشی بر تجمع چربی احشایی پرداختند. در این تحقیق، تفاوت معناداری در محتوای پروتئین SREBP-1c به دنبال تمرین ورزشی همراه با ترکیب رژیم غذایی ژاپنی مشاهده نشد (۲۲) که با تحقیق حاضر ناهمسو است. شاید علت تفاوت به نوع اندازه‌گیری عامل SREBP-1c مرتبط باشد. در تحقیق آسانو و همکاران مقدار پروتئین اندازه‌گیری شد، درحالی‌که در تحقیق حاضر بیان ژن SREBP-1c ارزیابی گردید. زارعی و همکاران (۱۳۹۸) در پژوهشی به بررسی تأثیر ۴ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر محتوای پروتئین‌های هدف مکانیکی راپامایسین در پستانداران (mTOR) و عامل رونویسی استرول تنظیم‌کننده پروتئین (SREBP1) در بافت چربی موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع دو پرداختند. نتایج حاکی از افزایش مقادیر پروتئین SREBP1 در گروه تمرین با شدت بالا در مقایسه با گروه کنترل بود که با نتایج تحقیق حاضر ناهمسو است (۲۳). علت تفاوت نتایج تحقیق زارعی و همکاران با تحقیق حاضر می‌تواند به نوع تمرین و همچنین آزمودنی‌های شرکت‌کننده در پژوهش مربوط باشد. در تحقیق حاضر، تمرینات استقامتی با شدت متوسط همراه با موش‌های صحرایی چاق ناشی از رژیم غذایی پرچرب استفاده شده، درحالی‌که در پژوهش زارعی و همکاران، از تمرینات تناوبی با شدت بالا همراه با آزمودنی‌های دیابتی استفاده گردیده است که می‌تواند علت ناهمسویی و تناقض یافته‌ها باشد.

در تحقیق حاضر، مصرف کپسایسین موجب کاهش SREBP-1c و FASN در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه رژیم غذایی پرچرب شد. چندین مطالعه بالینی نشان داده است که کپسایسین باعث سرکوب گونه‌های اکسیژن‌واکنشی و آپوپتوز در نئوپلازی‌های مختلف انسانی می‌شود (۲۴). بورت و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهشی نشان دادند که

SREBP1 است. اهمیت پروتئین AKT در لیپوزنز در چندین مدل تجربی نشان داده شده است. AKT به ترویج لیپوزنز از طریق سازوکارهای مختلف منجر می‌شود. هنگامی که توسط انسولین فعال می‌گردد، AKT به القا و جذب گلوکز و گلیکولیز منجر می‌شود که واسطه کربن مورد نیاز برای ترکیب لیپیدی را فراهم می‌کند. AKT همچنین با فعال کردن SREBP1 سبب ترویج رونویسی از ژن‌های کلیدی لیپوزنیک می‌گردد. SREBP1 در سنتز اسید چرب با واسطه انسولین در گیر است (۱۶). بیان ژن SREBP1 به سرعت در بافت در پاسخ به مصرف مواد غذایی فعال می‌شود. نشان داده شده است که انسولین عامل مهمی در تنظیم مثبت SREBP1 است. نکته مهم اینکه مطالعات اخیر نشان می‌دهند، mTORC1 نقش مهمی در تنظیم SREBP1 دارد و القای واسطه انسولین رونویسی SREBP1 را افزایش می‌دهد (۱۷).

علاوه بر موارد ذکر شده، نداشتن فعالیت بدنی منظم یکی از مهم‌ترین عواملی است که موجب چاقی می‌شود. مستقل از عادات غذایی، خطر بیماری مزمن از طریق بی‌حرکی افزایش و در افراد با فعالیت بدنی منظم کاهش می‌یابد. تمرین ورزشی می‌تواند آنزیم‌های لیپوزنیک مانند SREBP-1c را کاهش دهد و دسترسی به اسیدهای چرب را تعدیل کند (۱۸). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بیان ژن SREBP-1c و FASN در گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه چاق کاهش یافته است. در تحقیق اوه و همکاران (۲۰۱۵) عنوان داشتند که ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش سطوح SREBP-1c در سلول‌های گردش خون محیطی می‌شود که با نتایج تحقیق حاضر همسو است (۱۹). در پژوهش مون و همکاران (۲۰۱۳) نشان داده شد که ۴ هفته تمرین دویدن بر روی تردمیل در موش‌ها موجب افزایش قابل توجه در اکسیداسیون لیپیدی کبد شد. احتمال دارد فعالیت بدنی منظم از طریق افزایش مسیر اکسیداسیون، به‌ویژه از طریق افزایش AMPK و کاهش تعداد گیرنده‌های A1 سطح کبد، از روند لیپوزنز در بافت کبد جلوگیری کند و موجب سرکوب این مسیر می‌شود (۲۰). هدایت کتولی و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهشی به بررسی تأثیر تمرین استقامتی

فیزیولوژی ورزشی است. بدین وسیله از همه اشخاصی که صمیمانه ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

کد اخلاق

IR.IAU.SARI.REC.1401.249

حمایت مالی

هیچ گونه حمایت مالی در جهت انجام این مطالعه از طرف هیچ نهادی انجام نشده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش مشارکت داشته‌اند.

کپسایسین AMPK را در سلول‌های کبدی فعال کرد و مسیر mTOR/Akt را مهار نمود که تنظیم‌کننده اصلی لیپوژنز کبدی است. هرچند در پژوهش حاضر مقادیر AMPK اندازه‌گیری نگردید؛ اما احتمال دارد که فعال‌سازی AMPK ناشی از کپسایسین به مهار مسیر mTOR/Akt و SREBP-1c منجر شود و ممکن است سازوکاری باشد که توسط آن، کپسایسین لیپوژنز را مهار می‌کند (۸). در تحقیقات نشان داده شده است که AMPK فعال‌شده با کپسایسین ACC را مهار می‌سازد. این آنزیم مالونیل کوآ را از اسیدهای چرب سنتز می‌کند و SREBP-1c را که عاملی کنترل‌کننده در رونویسی بیان ژن‌های لیپوژنیک مانند FASN و ACC است، کنترل می‌نماید و به مهار لیپوژنز منجر می‌شود. کپسایسین همچنین Akt و mTOR را مهار می‌کند که با تنظیم SREBP-1c باعث تنظیم لیپوژنز می‌گردد (۱۶). توانایی کپسایسین برای مهار ACC و SREBP-1c یکی از مزیت‌های این ماده برای مقابله با استئاتوز کبدی و هایپرتری‌گلیسریدمی کبد است؛ همچنین کیم و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که کپسایسین با فعال کردن FOXO1 و AMPK در سلول‌های کبدی، باعث سرکوب گلیکونئوژنز کبدی می‌شود و به بهبود قند خون کمک می‌کند (۲۵). مدینا و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی نشان دادند که ترکیب تمرین و کپسایسین موجب کاهش کالری دریافتی، وزن بدن، درصد چربی شکمی، استرس اکسیداتیو و استئاتوز کبدی می‌گردد (۲۶).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که رژیم غذایی پرچرب در موش‌های صحرایی باعث افزایش نشانگرهای لیپوژنز کبدی می‌شود و نقش بالقوه مهمی در پیشرفت آسیب کبدی دارد. درمان با تمرین و کپسایسین نشانگرهای لیپوژنز کبدی را در موش‌های صحرایی HFD بهبود می‌بخشد؛ همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تعامل تمرین و کپسایسین اثر بیشتری بر نشانگرهای لیپوژنز کبدی نسبت به هر کدام به تنهایی داشته است.

سپاس‌گزاری

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته

References

1. Fan L, Xu H, Yang R, Zang Y, Chen J, Qin H. Combination of capsaicin and capsiate induces browning in 3T3-L1 white adipocytes via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ/β 3-adrenergic receptor signaling pathways. *J Agric Food Chem* 2019; 67:6232-40. doi: 10.1021/acs.jafc.9b02191.
2. Zhao Q, Lin X, Wang G. Targeting SREBP-1-Mediated Lipogenesis as Potential Strategies for Cancer. *Front Oncol* 2022; 12:952371. doi: 10.3389/fonc.2022.952371.
3. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25:1-72. doi: 10.1111/sms.12581.
4. Batchuluun B, Pinkosky SL, Steinberg GR. Lipogenesis inhibitors: therapeutic opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21:283-305. doi: 10.1038/s41573-021-00367-2.
5. Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. *Metabolism* 2019; 92:163-69. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.009.
6. Yaghoobpour YO, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Effect of type of training on markers of hepatocyte apoptosis in rats fed with high fat diet. *Yafte* 2018; 19:106-16.
7. Zheng J, Zheng S, Feng Q, Zhang Q, Xiao X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep* 2017;37: BSR20170286. doi: 10.1042/BSR20170286.
8. Bort A, Sánchez BG, Mateos-Gómez PA, Díaz-Laviada I, Rodríguez-Henche N. Capsaicin Targets Lipogenesis in HepG2 Cells Through AMPK Activation, AKT Inhibition and PPARs Regulation. *Int J Mol Sci* 2019;20:1660. doi: 10.3390/ijms20071660.
9. Mesri Alamdari N, Irandoost P, Roshanravan N, Vafa M, Asghari Jafarabadi M, et al. Effects of Royal Jelly and Tocotrienol Rich Fraction in obesity treatment of calorie-restricted obese rats: a focus on white fat browning properties and thermogenic capacity. *Nutr Metab* 2020;17: 42. doi: 10.1186/s12986-020-00458-8.
10. Rocha-Rodrigues S, Rodríguez A, Gouveia AM, Gonçalves IO, Becerril S, et al. Effects of physical exercise on myokines expression and brown adipose-like phenotype modulation in rats fed a high-fat diet. *Life Sci* 2016;165: 100-8. doi: 10.1016/j.lfs.2016.09.023.
11. Sahin K, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Erten F, et al. Capsaicinoids improve consequences of physical activity. *Toxicol Rep* 2018;5: 598-607. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.05.001.
12. Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porrás JA, Auguet T. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7:221-39. doi: 10.2147/CEG.S62831.
13. Peng Z, Borea PA, Varani K, Wilder T, Yee H, et al. Adenosine signaling contributes to ethanol-induced fatty liver in mice. *J Clin Invest* 2009; 119:582-94. doi: 10.1172/JCI37409.
14. Jokar M, Zarei F, Sherafati Moghadam M, Alizadeh Pahlavani H. Effect of 8-Week Endurance Training on the Content of Mtor and SREBP1 Proteins in Subcutaneous Fat Tissue in Obese Type 2 Diabetic Male Sprague-Dawley Rats. *JSSU* 2020; 28:2755-65. doi.org/10.18502/ssu.v28i6.4154.
15. Qin S, Yin J, Huang K. Free Fatty Acids Increase Intracellular Lipid Accumulation and Oxidative Stress by Modulating PPAR α and SREBP-1c in L-02 Cells. *Lipids* 2016; 51:797-805. doi: 10.1007/s11745-016-4160-y.
16. Yecies JL, Zhang HH, Menon S, Liu S, Yecies D, et al. Akt stimulates hepatic SREBP1c and lipogenesis through parallel mTORC1-dependent and independent pathways. *Cell Metab* 2011; 14:21-32. doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.002.
17. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, Zheng B, Hou X, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2011; 13:376-88. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.009.
18. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66:142-52. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.023.
19. Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 2015; 61:1205-15. doi: 10.1002/hep.27544.
20. Moon HY, Song P, Choi CS, Ryu SH, Suh PG. Involvement of exercise-induced macrophage migration inhibitory factor in the prevention of fatty liver disease. *J Endocrinol* 2013; 218:339-48. doi: 10.1530/JOE-13-0135.
21. Hedayati katouli A, Azarbayjani M, Banaeifar A, Arshadi S. The Effect of Aerobic Training and Adenosine on the Expression of SREBP-1C and A1 Receptor in Hepatic Fat-fed Rats. *Iranian J Nutr Sci Food Technol* 2019; 14:1-9.

22. Asano M, Iwagaki Y, Sugawara S, Kushida M, Okouchi R, et al. Effects of Japanese diet in combination with exercise on visceral fat accumulation. *Nutrition* 2019; 57:173-82. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.023.
23. Zarei F, Jafari A. High-Intensity Interval Training Through mTOR and SREBP1 Proteins Leads to the Regulation of Adipose Tissue in Rats Obese with Type 2 Diabetes. *JKH* 2020; 15:41-8. doi: 10.22100/jkh.v15i1.2284.
24. Zheng L, Chen J, Ma Z, Liu W, Yang F, et al. Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear translocation in 5637 cells. *Mol Med Rep* 2016;13:881-7. doi: 10.3892/mmr.2015.4623.
25. Kim HK, Jeong J, Kang EY, Go GW. Red Pepper (*Capsicum annuum* L.) Seed Extract Improves Glycemic Control by Inhibiting Hepatic Gluconeogenesis via Phosphorylation of FOXO1 and AMPK in Obese Diabetic db/db Mice. *Nutrients* 2020; 12:2546. doi: 10.3390/nu12092546.
26. de Lourdes Medina-Contreras JM, Mailloux-Salinas P, Colado-Velazquez JI, Gómez-Viquez NLGV, Velázquez-Espejel R, et al. Topical capsaicin cream with moderate exercise protects against hepatic steatosis, dyslipidemia and increased blood pressure in hypoestrogenic obese rats. *J Sci Food Agric* 2020; 100:3212-19. doi: 10.1002/jsfa.10357.