

The effect of endurance training on the PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 pathway in obese male Wistar rats

Sadegh Cheragh-Birjandi^{1*}, Sara Asghari¹

Receive 2023 February 24; Accepted 2023 April 30

Abstract

Aim: The PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 pathway is a key signaling cascade that, in response to cold or adrenergic stimulation, leads to increased UCP1 expression and heat production in brown adipose tissue through sequential phosphorylations. The aim of the present study was to investigate the effect of endurance training on the PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 pathway in obese male Wistar rats. **Methods:** Thirty healthy male Wistar rats with an average age of eight weeks and an average weight of 187.5 ± 9.37 grams were randomly selected and to induce obesity, the rats were placed on a high-fat diet for 8 weeks. The rats were divided into three groups: healthy control, obese control, and endurance training. After confirming obesity, endurance training was applied to the training group for 8 weeks and 5 sessions per week. Real Time-PCR was used to measure the expression of PKA, p38 MAPK, HSF1, and UCP1 genes. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used to determine the difference between groups at a significance level of $p < 0.05$. **Results:** The expression of PKA, HSF1 and UCP1 genes in the endurance training group was significantly increased compared to the obese control group ($p=0.003$), ($p=0.002$) and ($p=0.032$). The expression of these genes in the obese control group was also significantly decreased compared to the healthy control group ($p=0.005$), ($p=0.043$) and ($p=0.001$). The expression of p38 MAPK gene was also significantly decreased in the endurance training group compared to the obese control group ($p=0.014$). The expression of this gene in the obese control group was significantly increased compared to the healthy control group ($p=0.009$). **Conclusions:** Endurance training by improving the PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 signaling pathway may be considered an effective strategy for reducing disorders related to overweight and obesity.

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1- Department of Physical Education and Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

*(corresponding author)
(s_birjandi2001@yahoo.com)

Keywords: Endurance Training, PKA, p38 MAPK, HSF1, UCP1, Obesity

Cite as: Cheragh-Birjandi, Sadegh. Asghari, Sara. The effect of endurance training on the PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 pathway in obese male Wistar rats. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. ????; ?(In press): ?-??.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: [10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543](https://doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543)

DOR:

Extended abstract

Background

Translate. Since the identification of metabolically active brown adipose tissue (BAT) in adult humans in 2009, there has been growing interest in the idea of activating BAT as a therapeutic strategy to help treat obesity. Obesity, which is defined as excessive fat storage, is associated with an increased risk of cardiovascular diseases and metabolic disorders including type 2 diabetes (T2D) and dyslipidemia. Consequently, finding a therapy to reduce the development of obesity and its related diseases is crucial. Obesity is characterized by an energy imbalance, where energy intake exceeds energy expenditure (EE)(1). The sympathetic nervous system can regulate BAT activity and is a classic regulator of brown adipose tissue function. Studies have shown that exercise can stimulate and activate the sympathetic nerve, thereby increasing the level of norepinephrine (NE) in the circulatory system. The norepinephrine released by the sympathetic nerve binds to beta-adrenergic receptors in brown adipose tissue to activate the cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent protein kinase A (PKA) signaling pathway. The activation of PKA can increase lipolysis and upregulate the expression of uncoupling protein 1 (UCP1), thereby enhancing the activation and thermogenesis of brown adipose tissue(2). Previous studies have demonstrated that p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) promotes the browning of white adipose tissue (WAT) by activating the expression of the PGC-1 α , PPAR γ , and Ucp1 genes. Indeed, lactate induces the browning of WAT by upregulating PGC-1 α and PPAR γ expression via the p38 pathway(3). Heat shock factor 1 (HSF1) modulates PGC-1 α expression at both the transcriptional and post-transcriptional levels in response to obesity and aging, thereby promoting cellular homeostasis. Importantly, interventions such as non-lethal heat stress, which upregulates HSF1, confer beneficial anti-aging effects(4). "While studies on the effects of various exercise modalities on PKA, p38 MAPK, HSF1, and UCP1 gene expression remain limited, the present study examined the influence of endurance exercise on the PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 pathway in obese male Wistar rats."

Materials and Methods

A total of 30 healthy male Wistar rats (8 weeks old, 187.5 ± 9.37 g) were obtained from Razi Serum Institute, Mashhad. Following a one-week acclimation period, the rats were divided into two dietary groups: a normal diet (ND, n=10) and a high-fat diet (HFD, n=20). Over eight weeks, the ND group received a standard diet (10% fat, 70% carbohydrate, 20% protein), while the HFD group was fed a high-fat diet (60% fat, 20% carbohydrate, 20% protein), both prepared by Razi Serum Institute. Obesity was assessed using the Lee index (cube root of body weight (g)/nose-anus length (cm) $\times$ 1000), with values exceeding 310 indicating obesity(5). Based on their dietary conditioning, the rats were allocated into three groups: a healthy control group (ND-fed, n=10), an obese control group (HFD-fed, n=10), and an obese endurance training group (HFD-fed, n=10). To isolate the effect of exercise, both obese groups continued the high-fat diet for the entire study duration(6).

Experimental design

All animal work complied with ethical standards and was approved by the local ethics committee (IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.015).

Training protocol

Rats were subjected to an eight-week endurance protocol on a treadmill. VO $\square$ max was first measured via an incremental test where speed increased every 3 minutes until exhaustion. The training sessions consisted of a warm-up, 50 minutes of running at 65-75% VO $\square$ max, and a cool-down. Control groups were housed without any exercise intervention.

Extraction of laboratory animal tissue: At 48 hours following the last training session, mice were anesthetized by intraperitoneal administration of ketamine (100 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). Subcutaneous adipose tissue was then surgically collected through an abdominal incision. The harvested samples were immediately frozen at -70°C for preservation and later analysis. Molecular tests were performed using the qRT-PCR method to evaluate changes in the gene expression of PKA, p38 MAPK, HSF1, and UCP1. RNA extraction and cDNA synthesis were carried out using an RNA extraction kit from Addbio Co. (Korea). The synthesized cDNA was stored at -70°C. Specific exon-junction spanning primers for the genes PKA, p38 MAPK, HSF1, and UCP1 were designed using PRIMER3 and the online IDT software and were ordered for synthesis from Mashhad Gene Azma Company.

Statistical analysis

After data collection, the raw data were entered into SPSS software (version 27) and analyzed. The normality of the data distribution was confirmed using the Shapiro-Wilk test, and the homogeneity of variances was verified using Levene's test. For inferential statistics, a one-way analysis of variance (ANOVA) was used to test the research hypotheses, followed by a Tukey's post hoc test for pairwise comparisons. The significance level for all tests was set at $p < 0.05$.

Results

The gene expression of PKA, HSF1, and UCP1 increased significantly in the endurance training group compared to the obese control group ($p = 0.003$, $p = 0.002$, and $p = 0.032$, respectively). Conversely, the expression of these genes was significantly lower in the obese control group than in the healthy control group ($p = 0.005$, $p = 0.043$, and $p = 0.001$, respectively).

In contrast, the expression of the p38 MAPK gene decreased significantly in the endurance training group compared to the obese control group ($p = 0.014$). The expression of this gene was significantly higher in the obese control group than in the healthy control group ($p = 0.009$).

Discussion

The purpose of the present study was to investigate the effect of endurance training on the PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 pathway in male Wistar rats with obesity. Catecholamines—epinephrine and norepinephrine (NE)—are well-known lipolytic agents. These neurotransmitters stimulate lipolysis via β -adrenergic receptors, which increase intracellular cAMP levels. This leads to the activation of Protein Kinase A (PKA), which in turn activates Hormone-Sensitive Lipase (HSL) and triggers triglyceride hydrolysis.

Under certain biophysical conditions, such as intense exercise and cold exposure, white adipocytes can significantly transform into beige cells, a process accompanied by elevated systemic NE levels. Norepinephrine activates the β 3-adrenergic receptor (AR)/cAMP/PKA/p38 MAPK signaling pathway in white adipocytes. This activation subsequently induces the expression of PGC-1 α , increases UCP1 levels and mitochondrial content, and thereby enhances the oxidative breakdown of fatty acids and energy production(7).

Article message

Based on the results of the present study, it appears that the exercise intervention led to a significant increase in the gene expression of PKA, HSF1, and UCP1, and a significant decrease in the gene expression of p38 MAPK in obese male rats. Therefore, endurance training, by modulating the PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 signaling pathway, could be considered an effective strategy for mitigating weight-related disorders and obesity.

تاثیر تمرین استقامتی بر مسیر PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار

صادق چراغ بیرجندی^{۱*}، سارا اصغری^۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۱۰

چکیده

هدف: مسیر PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 یک آبشار سیگنالینگ کلیدی است که در پاسخ به تحریک سرمایی یا آدرنرژیک، از طریق فسفوریلاسیون‌های متوالی، منجر به افزایش بیان UCP1 و تولید گرما در بافت چربی قهوه‌ای می‌شود. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تاثیر تمرین استقامتی بر مسیر PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار است. **روش پژوهش:** ۳۰ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/37 \pm 187/5$ گرم، به طور تصادفی انتخاب و برای القای چاقی، موش‌های صحرایی به مدت ۸ هفته تحت رژیم غذایی پُرچرب قرار گرفتند. موش‌های صحرایی در سه گروه کنترل سالم، کنترل چاق و تمرین استقامتی قرار گرفتند. پس از تایید ابتلا به چاقی، تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته در گروه تمرین اعمال شد. برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های PKA، p38 MAPK، HSF1 و UCP1 از روش Real Time-PCR استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** بیان ژن‌های PKA، HSF1 و UCP1 در گروه تمرین استقامتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق افزایش داشت ($p = 0/003$)، ($p = 0/002$) و ($p = 0/032$)، همچنین بیان این ژن‌ها در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم کاهش قابل توجهی نشان داد ($p = 0/005$)، ($p = 0/043$) و ($p = 0/001$)، بیان ژن p38 MAPK نیز در گروه تمرین استقامتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق کاهش داشت ($p = 0/014$)، بیان این ژن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم افزایش قابل توجهی نشان داد ($p = 0/009$)، **نتیجه‌گیری:** تمرینات استقامتی با بهبود مسیر سیگنالینگ PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 ممکن است بتواند به‌عنوان راهکار موثر در زمینه کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی در نظر گرفته شوند.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، پروتئین کیناز A، p38 پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن، فاکتور شوک حرارتی ۱، پروتئین جدانشونده ۱، چاقی

نحوه ارجاع: چراغ بیرجندی، صادق، اصغری، سارا. "تاثیر تمرین استقامتی بر مسیر PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟؟؟؟: ؟(؟)-؟.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

DOR: 20.1001.

به حفظ هموستاز سلولی کمک می‌کند. علاوه بر این، اختلالات ناشی از هیپرترمی غیرکشنده، HSF1 را افزایش داده و نتایج مفیدی را در زمینه پیری به همراه دارد (۴). UCP1، پروتئینی که مسئول گرمایی بدون لرز است، به میزان زیادی در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای بیان می‌شود. قهوه‌ای شدن WAT نشان دهنده تغییرات مورفولوژیکی و عملکردی است که در آدیپوسیت‌های سفید تحت شرایط خاص، مانند دمای پایین، ورزش یا فعال شدن سمپاتیک رخ می‌دهد و در نتیجه منجر به تبدیل آنها به آدیپوسیت‌های بزرگ با ویژگی‌های آدیپوسیت قهوه‌ای می‌شود. در نتیجه، تقویت قهوه‌ای شدن WAT یا افزایش فعالیت BAT نشان دهنده یک رویکرد درمانی امیدوارکننده برای مبارزه با چاقی است (۸). چندین مسیر برای کمک به بیان UCP1 و قهوه‌ای شدن متعاقب WAT شناسایی شده‌اند که به عنوان نمونه، می‌توان به محور سیگنالینگ PKA-p38 MAPK-UCP1 اشاره کرد (۹، ۱۰). گفته شده است که، PKA قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید را تحریک می‌کند، در حالی که p38 MAPK آن را مهار می‌کند. چاقی بر این مسیرهای سیگنالینگ تأثیر منفی می‌گذارد و به قهوه‌ای شدن ناقص WAT در چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب (HFD) کمک می‌کند (۹). تمرینات ورزشی می‌تواند سوخت و ساز کل بدن را بهبود بخشد که در آن قهوه‌ای شدن WAT دخیل است. بنابراین، قهوه‌ای شدن WAT با واسطه ورزش به‌عنوان یک راهبرد امیدوارکننده در مبارزه با چاقی و اختلالات سوخت و سازی وابسته عمل می‌کند (۳). تمرینات استقامتی^{۱۴} (ET) با بهبود متابولیسم عضلات اسکلتی، به ویژه در افراد دارای اضافه وزن و چاقی، خطر بیماری‌های متابولیک را کاهش می‌دهد (۱۱). در این رابطه، اصغری و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که تمرینات استقامتی، تناوبی شدید^{۱۵} (HIIT) و مقاومتی^{۱۶} (RT) سبب افزایش معنی‌دار بیان ژن UCP1 در بافت چربی موش‌های نر نسبت به گروه کنترل شد (۱۲). چوی و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای بیان کردند که موسکلین^{۱۷} (MUS)، به عنوان یک مایوکاین پاسخ‌دهنده به ورزش و کاهش‌دهنده التهاب و افزایش‌دهنده استقامت فیزیکی، لیپولیز را افزایش داده و لیپوژنز را از طریق یک مسیر وابسته به PKA/p38 سرکوب می‌کند و در نتیجه رسوب لیپید را در سلول‌های چربی کشت شده بهبود می‌بخشد (۱۳). چن و همکاران (۲۰۲۵) نیز گزارش کردند که پتانسیل ضد چاقی وو-می-وان^{۱۸} (WMW) با افزایش بیان HSF1، موجب تقویت عملکرد بافت چربی قهوه‌ای و القای قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در موش‌های چاق شده و در نتیجه دارای پتانسیل ضدچاقی است (۱۴). قهوه‌ای شدن WAT، نشان‌دهنده تغییرات ساختاری و عملکردی

مقدمه

از زمان شناسایی بافت چربی قهوه‌ای^۱ (BAT) از نظر متابولیکی در انسان بالغ در سال ۲۰۰۹، علاقه فزاینده‌ای به ایده فعال‌سازی BAT به عنوان یک استراتژی درمانی برای کمک به درمان چاقی وجود داشته است. چاقی، که به عنوان ذخیره بیش از حد چربی تعریف می‌شود، با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی و اختلالات متابولیکی از جمله دیابت نوع ۲^۲ (T2D) و دیس‌لیپیدمی مرتبط است. در نتیجه، یافتن درمانی برای کاهش توسعه چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن بسیار مهم است. چاقی با عدم تعادل انرژی مشخص می‌شود، جایی که دریافت انرژی از مصرف انرژی^۳ (EE) بیشتر می‌شود (۱). سیستم عصبی سمپاتیک می‌تواند فعالیت BAT را تنظیم کند و یک تنظیم‌کننده کلاسیک فعالیت بافت چربی قهوه‌ای است. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند عصب سمپاتیک را تحریک کرده و آن را تحریک کند، در نتیجه سطح نوراپی نفرین^۴ (NE) را در سیستم گردش خون افزایش می‌دهد. نوراپی نفرین آزاد شده توسط عصب سمپاتیک به گیرنده‌های بتا آدرنژیک در بافت چربی قهوه‌ای متصل می‌شود تا مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز^۵ A (PKA) وابسته به آدنوزین مونوفوسفات حلقوی^۶ (cAMP) را فعال کند. فعال شدن PKA می‌تواند لیپولیز را افزایش داده و بیان پروتئین جدانشونده^۷ ۱ (UCP1) را افزایش دهد، در نتیجه فعال‌سازی و گرمایی بافت چربی قهوه‌ای را افزایش می‌دهد (۲). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که p38 پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن^۸ (p38MAPK) با فعال کردن بیان ژن PGC-1α^۹، PPARγ^{۱۰} و Ucp1^{۱۱} قهوه‌ای شدن WAT را واسطه‌گری می‌کند. در واقع، لاکتات^{۱۱} از طریق بیان P38 و PGC-1α را فعال می‌کند تا واسطه قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید^{۱۲} (WAT) شود (۳). فاکتور شوک حرارتی^{۱۳} (HSF1) نیز نقش تنظیمی در تعدیل سطح PGC-1α هم از نظر رونویسی و هم پس از رونویسی در پاسخ به چاقی و پیری ایفا می‌کند و

¹. Brown adipose tissue

². Type 2 diabetes

³. Energy expenditure

⁴. Norepinephrine

⁵. Protein kinase A

⁶. Cyclic adenosine monophosphate

⁷. Uncoupling protein 1

⁸. p38 Mitogen-Activated Protein Kinase

⁹. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

Gamma Coactivator 1-Alpha

¹⁰. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ

¹¹. Lactate

¹². White adipose tissue

¹³. Heat shock factor 1

¹⁴. Endurance Training

¹⁵. High-Intensity Interval Training

¹⁶. Resistance Training

¹⁷. Musclin

¹⁸. Wu-Mei-Wan

واحد بجنورد، با کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1402.015 انجام شد.

برنامه تمرینی

در پروتکل تمرین استقامتی، موش‌های صحرایی طبق برنامه ورزشی، هشت هفته و پنج جلسه در هفته به تمرین پرداختند. جهت اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max)، در ابتدا موش‌های صحرایی جهت گرم کردن به مدت پنج دقیقه بر روی نوار گردان با سرعت شش متر بر دقیقه و شیب صفر درجه دویدند. در ادامه سرعت نوار گردان هر ۳ دقیقه ۳ متر بر دقیقه افزایش یافت تا وقتی که موش‌های صحرایی به واماندگی رسیده و توان ادامه دادن را نداشته باشند. ملاک رسیدن به VO₂max عدم توانایی موش‌های صحرایی در ادامه دادن پروتکل تمرینی با افزایش سرعت و برخورد سه بار پشت سر هم در فاصله یک دقیقه به انتهای نوار گردان بود (۱۶). تمرین گروه استقامتی به این شکل بود که بعد از ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO₂max، به مدت ۵۰ دقیقه با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد VO₂max به‌طور مداوم به تمرین پرداختند و در پایان نیز پنج دقیقه با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO₂max سرد کردند و در طی این مدت گروه کنترل سالم و چاق بدون هیچگونه تمرینی در قفس نگهداری شدند (۱۷).

روش اندازه‌گیری

موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند؛ سپس شکافی در شکم موش‌ها ایجاد شده و بافت‌برداری چربی زیر جلدی انجام شد. نمونه‌ها برای تجزیه و تحلیل ابتدا در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری و سپس به آزمایشگاه منتقل شدند. برای جمع‌آوری نمونه‌های خونی، گلوکز با استفاده از کیت اندازه‌گیری و به وسیله روش کالریمتریک توسط دستگاه اتوآنالایزر اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری مقادیر انسولین (کیت سنجش‌های بیولوژیکی به ترتیب و با حساسیت ng/ml 0/031 و 0/023) از روش الایزا استفاده شد. برای ارزیابی مقاومت به انسولین (HOMA-IR) از روش مدل ارزیابی طبق فرمول زیر استفاده شد (۶).

$$\text{HOMA-IR} = (\text{glucose in mmol/L} \times \text{insulin in mIU/mL}) / 22.5$$

آزمون‌های مولکولی به منظور سنجش تغییرات بیان ژن‌های PKA، HSF1، p38 MAPK و UCP1 با استفاده از روش qRT-PCR انجام شدند. بر اساس کیت استخراج RNA، Addbio Co, Korea، استخراج و سنتز cDNA انجام شد و در دمای -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای بیان ژن‌های PKA، p38 MAPK، HSF1 و UCP1 آغازگر به صورت Exon junction-Exon توسط نرم

در آدیپوسیت‌های سفید است که تحت شرایطی مانند دمای پایین، ورزش یا فعال‌سازی سیستم سمپاتیک رخ می‌دهد. این فرآیند، آدیپوسیت‌های سفید را به آدیپوسیت‌های بزرگ تبدیل می‌کند که ویژگی‌هایی شبیه به آدیپوسیت‌های قهوه‌ای پیدا می‌کنند. در نتیجه، تقویت قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید یا افزایش فعالیت BAT، می‌تواند یک راهبرد درمانی امیدوارکننده برای مقابله با چاقی باشد (۸). بنابراین، انجام تحقیقات بیشتر برای شناسایی دقیق مکانیسم‌هایی که برهمکنش بین ورزش، سابتوکاين‌ها و متابولیسم بافت چربی را تنظیم می‌کنند، ضروری است (۱۵). با در نظر گرفتن محدودیت مطالعات انجام شده درباره تأثیر تمرینات مختلف بر بیان ژن‌های PKA، p38 MAPK، HSF1 و UCP1، لذا مطالعه حاضر به بررسی اثر تمرینات استقامتی بر مسیر PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار می‌پردازد.

روش پژوهش

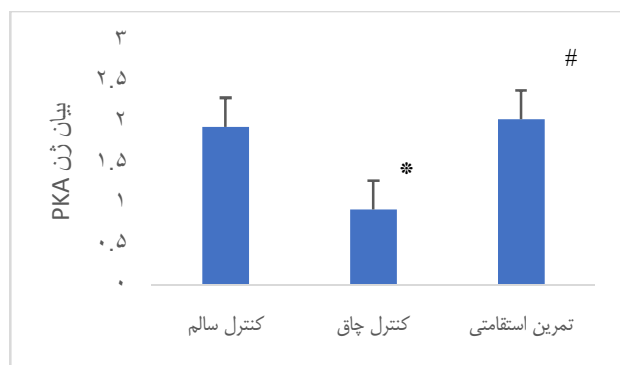
این پژوهش از نوع تجربی و با استفاده از نمونه حیوانی بود. ۳۰ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزن $9/27 \pm 187/5$ گرم از انستیتو سرم سازی رازی مشهد خریداری شدند. نمونه‌ها در شرایط کنترل‌شده آزمایشگاهی در دمای 25 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۳۵ تا ۵۵ درصد نگهداری شدند. یک هفته برای سازگاری موش‌ها با شرایط کنترل‌شده آزمایشگاه و رژیم غذایی خاص در نظر گرفته شد.

تغذیه موش‌ها

پس از یک هفته موش‌ها در دو گروه رژیم غذایی معمولی (ND) (۱۰ سر) و رژیم غذایی پرچرب (HFD) (۲۰ سر) قرار گرفتند. به مدت هشت هفته به گروه ND رژیم غذایی استاندارد (۱۰٪ چربی، ۷۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین) و به گروه HFD رژیم غذایی پرچرب (۶۰٪ چربی، ۲۰٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین)، تهیه شده توسط پلت سازی انستیتو سرم سازی رازی خوراندند (جدول ۱). از شاخص لی^{۱۹} (ریشه سوم وزن بدن (گرم) / طول بدن (سانتی‌متر) ضربدر ۱۰۰۰) برای ارزیابی میزان چاقی حیوانات استفاده شده و مقادیر بالای ۳۱۰ به عنوان موش چاق در نظر گرفته شد (۵ موش‌های صحرایی که از رژیم غذایی معمولی استفاده کردند در گروه کنترل سالم و موش‌های چاق شده در دو گروه کنترل چاق و تمرین استقامتی (هر گروه ده سر) قرار گرفتند. همچنین، چون هدف این پژوهش بررسی اثر مستقل تمرین ورزشی است؛ گروه‌های چاق شده تا انتهای پژوهش، با رژیم غذایی پرچرب، تغذیه شدند (۶). تمام مراحل مربوط به کار با حیوانات با توجه به شیوه نامه اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی

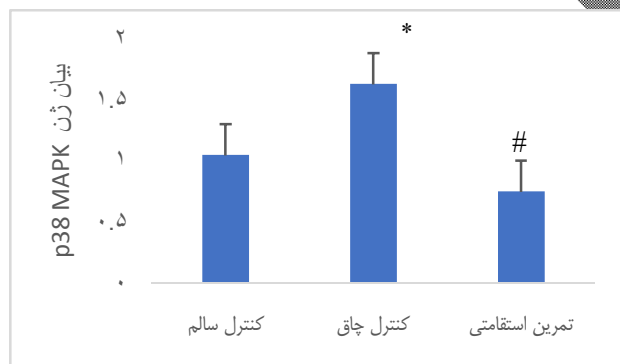
²⁰. Volume of Oxygen Maximum

¹⁹. LEE Index

تاثیر تمرین استقامتی بر مسیر... $\nabla \square$ 

شکل ۱. بیان ژن PKA در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.

نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن p38 MAPK پس از هشت هفته تمرین استقامتی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p = 0.010$). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن p38 MAPK در گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود ($p = 0.009$). بیان ژن p38 MAPK در گروه تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق پایین‌تر بود ($p = 0.014$). در مورد ژن p38 MAPK، بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p = 0.061$). (شکل ۲)



شکل ۲. بیان ژن p38 MAPK در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.

در ادامه، نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن HSF1 پس از هشت هفته تمرین استقامتی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p = 0.001$). در ادامه

افزارهای PRIMER3 و نرم افزار آنالیز IDT طراحی شده و جهت سنتز به شرکت مشهد ژن آزما سفارش داده شد. توالی و مشخصات این آغازگرها در جدول ۲ بیان شده است. در انتها، داده‌های حاصل با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه و میزان بیان ژن‌های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس β Actin نرمالیزه شدند. روش محاسبه و استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ در ادامه بیان شده است (۱۸).

میزان تغییرات ژن هدف در گروه تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل $\Delta\Delta Ct = 2$

گروه کنترل ΔCt - گروه تمرین ورزشی $\Delta\Delta Ct$

(مرجع Ct - ژن هدف Ct) = گروه تمرین ورزشی ΔCt

(مرجع Ct - ژن هدف Ct) = گروه کنترل ΔCt

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۷، داده‌های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک، بررسی همگن بودن داده‌ها توسط آزمون لون انجام شد. در آمار استنباطی نیز برای بررسی و تجزیه تحلیل فرضیه‌های تحقیق، از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. آزمون فرضیه‌ها با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ انجام گرفت.

یافته‌ها

شاخص‌های وزن بدن، گلوکز، مقدار انسولین و مقاومت به انسولین در جدول ۳ توصیف شده‌اند.

نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن PKA پس از هشت هفته تمرین استقامتی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p = 0.001$). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن PKA در گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم پایین‌تر بود ($p = 0.005$). بیان ژن PKA در گروه تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق بالاتر بود ($p = 0.003$). در مورد ژن PKA، بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p = 0.580$). (شکل ۱)

تاثیر تمرین استقامتی بر مسیر...

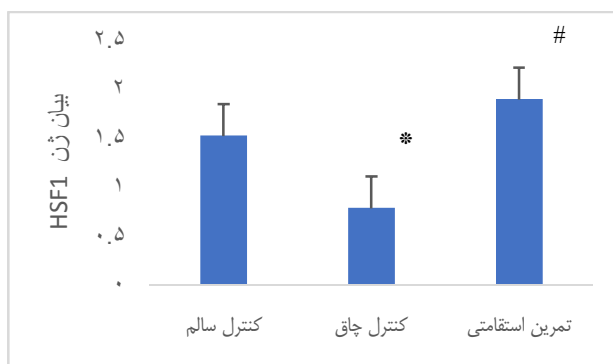
شکل ۴. بیان ژن UCP1 در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تاثیر تمرین استقامتی بر مسیر PKA/p38 MAPK-HSF1-UCP1 در موش‌های صحرایی نر چاق نژاد ویستار بود. کاتکولامین‌ها، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین (NE)، عوامل لیپولیتیک شناخته شده‌ای هستند. این انتقال‌دهنده‌های عصبی، لیپولیز را از طریق گیرنده‌های β -آدرنژیک تحریک می‌کنند که سطح cAMP درون سلولی را افزایش می‌دهند و به دنبال آن PKA فعال می‌شود که منجر به فعال شدن لیپاز حساس به هورمون^{۲۱} (HSL) و هیدرولیز تری‌گلیسرید می‌شود. تحت برخی شرایط بیوفیزیکی، مانند ورزش شدید و قرار گرفتن در معرض سرما، آدیپوسیت‌های سفید به طور چشمگیری به سلول‌های بژ تبدیل می‌شوند که با افزایش سطح NE بدن همراه است. NE مسیر سیگنالینگ گیرنده بتا-۳-آدرنژیک^{۲۲} cAMP/PKA/P38 MAPK^{۲۳} (AR) آدیپوسیت‌های سفید را فعال می‌کند که به نوبه خود باعث بیان PGC-1 α و همچنین باعث افزایش سطح UCP1 و محتوای میتوکندری می‌شود و در نتیجه تجزیه اکسیداتیو اسیدهای چرب و تولید انرژی را افزایش می‌دهد (۷). با توجه به نتایج به‌دست آمده، بیان ژن PKA در گروه تمرین استقامتی به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق افزایش داشت. بیان این ژن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم کاهش قابل توجهی نشان داد.

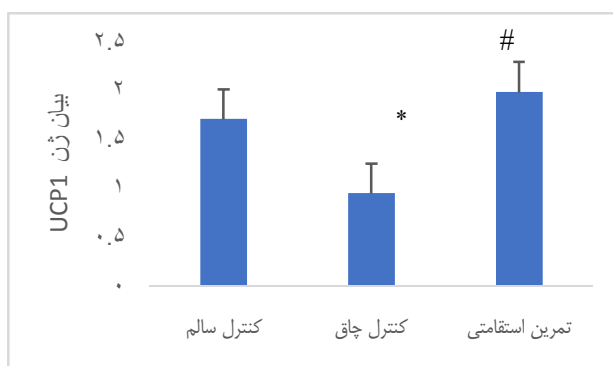
PKA نقش مهمی در متابولیسم لیپید برای حفظ هموستاز انرژی، به ویژه در تنظیم آدیپوژنز و لیپولیز در آدیپوسیت‌ها ایفا می‌کند (۱۹). همسو با پژوهش حاضر، لیو و همکاران کشف کردند که فعال‌سازی PKA، آدیپوژنز را کاهش می‌دهد، در حالی که سرکوب فعالیت PKA، سیگنال‌دهی آدیپوژنیک را در پیش‌آدیپوسیت‌های 3T3-L1 افزایش می‌دهد (۲۰). PKA با فسفریله کردن HSL، که با قطرات چربی در آدیپوسیت‌ها تماس می‌گیرد، و همچنین پری‌لیپین، که لیپولیز را تحریک می‌کند، لیپولیز را تقویت می‌کند. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مایوکاین موسکلین می‌تواند از طریق سیگنال‌دهی با واسطه PKA، تجمع لیپید را کاهش داده و لیپولیز را در آدیپوسیت‌های موش افزایش دهد (۱۹). کمپلو و همکاران نشان دادند که کمبود آنزیم فسفودی‌استراز^{۲۴} (Pde5a) با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ cAMP/PKA در بافت چربی و تقویت فرآیند قهوه‌ای شدن، از بروز چاقی ناشی از رژیم غذایی در موش‌ها جلوگیری می‌کند

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن HSF1 در گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم پایین‌تر بود ($p = 0.043$). بیان ژن HSF1 در گروه تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق بالاتر بود ($p = 0.002$). در مورد ژن HSF1، بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p = 0.12$). (شکل ۳)



شکل ۳. بیان ژن HSF1 در گروه‌های مورد بررسی؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل چاق؛ سطح معنی‌داری $p < 0.05$.

در انتها، نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش حاضر در مورد بیان ژن UCP1 پس از هشت هفته تمرین استقامتی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p = 0.002$). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان ژن UCP1 در گروه کنترل چاق به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم پایین‌تر بود ($p = 0.001$). بیان ژن UCP1 در گروه تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل چاق بالاتر بود ($p = 0.032$). در مورد ژن UCP1، بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p = 0.07$). (شکل ۴)



21. Hormone-Sensitive Lipase

22. Adrenergic Receptor (AR)

23. Phosphodiesterase 5

جدول ۱. ترکیبات مواد غذایی

رژیم غذایی پرچرب		رژیم غذایی استاندارد		ترکیبات
گرم	درصد	گرم	درصد	
۳۴/۹	۶۰	۴/۳	۱۰	چربی
۲۶/۳	۲۰	۶۷/۳	۷۰	کربوهیدرات
۲۶/۲	۲۰	۱۹/۲	۲۰	پروتئین
رژیم غذایی پرچرب		رژیم غذایی استاندارد		اجزاء مواد غذایی
گرم	کیلوکالری	گرم	کیلوکالری	
۲۰۰	۸۰۰	۲۰۰	۸۰۰	کازئین
۳	۱۲	۳	۱۲	آل سیستین
۰	۰	۳۱۵	۱۲۶۰	نشاسته ذرت
۱۲۵	۵۰۰	۳۵	۱۴۰	مالئود کستریک
۶۸/۸	۲۷۵/۵	۳۵۰	۱۴۰۰	ساکارز
۵۰	۰	۵۰	۰	سلولز
۲۵	۲۲۵	۲۵	۲۲۵	روغن سویا
۲۴۵	۲۲۰۵	۲۰	۱۸۰	چربی گوسفند
۱۰	۰	۱۰	۰	ترکیبات مواد معدنی
۱۳	۰	۱۳	۰	دی کلسیم فسفات
۵/۵	۰	۵/۵	۰	کربنات کلسیم
۱۶/۵	۰	۱۶/۵	۰	پتاسیم سیترات
۱۰	۴۰	۱۰	۴۰	ترکیب ویتامین
۲	۰	۲	۰	کولین بیتارتات

جدول ۲. مشخصات آغازگرهای ژن‌ها

نام ژن	PCR Product	TM (oC)	Primer
PKA	۱۶۳	۵۹.۶۴ ۵۸.۱۱	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGC R: ATACCCACCATCACACCCTG
p38 MAPK	۲۰۷	۵۸.۱۴ ۵۸.۹۰	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG
HSF1	۲۰۴	۵۸.۱۲ ۵۸.۸۶	F : CTTTTGAGGGACCATTCGAG R : GCAGAAGTAACCATGGCATC
UCP1	۱۶۷	۵۸.۱۱ ۵۸.۰۹	F : AGTCAGCTTGCGAAGGCAGATCCCG R : GTGACCAGCACAGCCAGAAGAGG
Actin β	۲۰۰	۵۹.۵۶ ۵۹.۰۸	F: GTGTGATGGTGGGTATGGGT R: GGTCATTGTAGAAAGTGTGGTG

جدول ۳. میانگین $\pm$ انحراف معیار شاخص‌های مورد بررسی در گروه‌های پژوهش

نام	کنترل سالم	کنترل چاق	تمرین استقامتی
وزن قبل از مداخله (گرم)	$272/00 \pm 22/71$	$350/8 \pm 47/65$	$346/10 \pm 12/31$
وزن بعد از مداخله (گرم)	$276/78 \pm 18/35$	$388/37 \pm 11/94$	$301/32 \pm 55/94$
گلوکز (mg/dl)	$117/37 \pm 9/93$	$167/01 \pm 18/5$	$130/79 \pm 8/84$
انسولین (ng/ml)	$1/76 \pm 0/25$	$3/68 \pm 1/81$	$0/98 \pm 0/25$
مقاومت به انسولین (IR)	$4/0 \pm 94/70$	$7/0 \pm 34/31$	$5/0 \pm 36/7$

توسط PKA تنظیم می‌شود، در مکانیسم اثر EH بر لیپوژنز و لیپولیز آدیپوسیت‌ها نقش دارد (۱۹).

همچنین با توجه به نتایج به‌دست آمده، بیان ژن HSF1 در گروه تمرین استقامتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق افزایش داشت. بیان این ژن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم کاهش قابل توجهی نشان داد.

مطالعات نشان داده‌اند که ورزش (حاد و مزمن) یا فعالیت بدنی می‌تواند سطح پروتئین و بیان HSF1 را در کبد، قلب و عضله اسکلتی افزایش دهد. با این حال، مطالعات دیگر نشان دادند که دو روز متوالی دویدن روی تردمیل با $VO_{2max}/70$ و یک جلسه دوچرخه‌سواری با $VO_{2peak}/60$ هیچ تاثیری بر سطح HSF1 به ترتیب در قلب و عضله اسکلتی افراد سالم نداشت. به خوبی ثابت شده است که ورزش سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن را بهبود می‌بخشد و از استرس اکسیداتیو در بافت‌های محیطی و مرکزی، به ویژه مغز، جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، HSF1 یک عامل مهم مرتبط با سیستم آنتی‌اکسیدانی است و استرس اکسیداتیو می‌تواند HSF1 را به طور مستقل و وابسته به شوک حرارتی فعال کند (۲۳). در این راستا، آتالای و همکاران نشان دادند که تمرین استقامتی فعالیت و بیان HSF1 را در بافت‌های محیطی حیوانات دیابتی مانند قلب، عضله اسکلتی و کبد افزایش می‌دهد (۲۴). به نظر می‌رسد که ورزش پیشرونده با افزایش برخی عوامل مانند دما و ROS که مسیر سیگنالینگ درون سلولی استرس آدرنرژیک را فعال می‌کنند، منجر به افزایش پاسخ شوک حرارتی ناشی از HSF1 می‌شود (۲۳). به طور خلاصه، HSF1 با افزایش ظرفیت ترموزنیک بافت چربی قهوه‌ای از طریق تنظیم فعالیت پروتئین‌های شوک حرارتی و $PGC1\alpha$ و همچنین با ارتقای پایداری ژن‌های متابولیک کلیدی، تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای را تقویت می‌کند (۱۴). این عملکردها نشان می‌دهد که HSF1 پتانسیل قابل توجهی در تنظیم متابولیسم بافت چربی و مقابله با چاقی دارد. همچنین، مقالات نشان می‌دهند که فعال‌سازی HSF1 می‌تواند بیان پروتئین

(۲۱). به نظر می‌رسد که فعال‌سازی همزمان دو بخش سیستم گرمزایی یعنی افزایش فعالیت BAT و القای تشکیل آدیپوسیت‌های بژ در WAT علت اصلی افزایش مصرف انرژی و نیرو مقاومت در برابر چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب و پیری در این موش‌ها باشد. همکاری هماهنگ بین این دو ذخیره چربی، نقش هم‌افزایی در تنظیم فرآیند گرمزایی ایفا می‌کند که توسط یک مکانیسم معاملی پیشتر ناشناخته بین Pde3b و Pde5a رویت می‌شود. این تعامل با فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی cAMP/PKA در نهایت منجر به برنامه‌ریزی مجدد متابولیک می‌شود (۲۱).

بیان ژن p38 MAPK نیز در گروه تمرین استقامتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق کاهش داشت. بیان این ژن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم افزایش قابل توجهی نشان داد. p38 MAPK ها به محرک‌های متنوعی از جمله نور ماوراء بنفش، شوک‌های گرما و سرما و سایتوکاین‌های التهابی واکنش نشان می‌دهند. آن‌ها همچنین در تمایز سلولی، زیست‌پذیری سلولی و اتوفازی نقش دارند. مسیر سیگنالینگ p38 نقش مهمی در تنظیم چربی‌زایی ایفا می‌کند (۱۹). همسو با پژوهش حاضر، انگلن و همکاران نشان دادند که چندین مهارکننده p38، تمایز 3T3-L1 را سرکوب کرده و در نتیجه باعث کاهش تجمع چربی می‌شوند (۲۲). افزایش فعالیت p38 در طول تمایز پیش‌آدیپوسیت‌های انسانی تشخیص داده می‌شود. در مقابل، مهار دارویی p38 از تجمع چربی در آدیپوسیت‌های انسانی جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، فعال‌سازی مداوم سیگنالینگ وابسته به p38 به افزایش چربی‌زایی خودبه‌خودی در پیش‌آدیپوسیت‌های 3T3-L1 کمک می‌کند. بنابراین، سرکوب مناسب سیگنالینگ p38 می‌تواند یک رویکرد درمانی برای درمان چاقی باشد (۱۹). سان و همکاران نشان دادند که عصاره گیاه رازک^۱ (EH) لیپوژنز را مهار و لیپولیز را از طریق سیگنالینگ PKA/p38 افزایش می‌دهد (۱۹). این نتایج نشان می‌دهند که سیگنالینگ p38

¹. Humulus japonicus

های شوک حرارتی^۱ (HSP) را به طور قابل توجهی افزایش دهد (۱۴). مطالعه دیگری نشان می‌دهد که HSF1 با افزایش بیان پروتئین شوک حرارتی به پروتئین‌های پاتولوژیک در بیماری‌های عصبی پاسخ می‌دهد (۲۵). برترینیز و همکاران نیز نشان دادند که مسیر HSF1-CPT1a در پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی^۲ (NAFLD) به صورت متفاوتی تنظیم می‌شود (۲۶). HSF1 با کنترل مجموعه وسیعی از ژن‌های هدف، نه تنها پاسخ سلول به استرس، بلکه فرآیندهای متعددی از قبیل رشد، متابولیسم و پیری را حتی در شرایط عادی نیز تنظیم می‌کند. با این وجود، نقش دقیق این فاکتور رونویسی در NAFLD بحث‌برانگیز است؛ به طوری که در حالی که برخی مطالعات، اثرات محافظتی برای فعال‌سازی HSF1 قائل شده‌اند، برخی دیگر آن را در پیشرفت این بیماری دخیل می‌دانند (۲۶).

در انتها با توجه به نتایج به دست آمده، بیان ژن UCP1 در گروه تمرین استقامتی به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل چاق افزایش داشت. بیان این ژن در گروه کنترل چاق نسبت به گروه کنترل سالم کاهش قابل توجهی نشان داد. همسو با پژوهش حاضر، گانگ و همکاران بیان کردند که محرک‌هایی که باعث فعال شدن UCP1 در بافت چربی می‌شوند، کلیدهای تغییر چربی‌سوزی هستند (۲۷). با توجه به اینکه BAT به عنوان منبع اصلی گرمایی در پستانداران، می‌تواند مصرف انرژی را از طریق گرمایی بدون لرز که توسط UCP1 تقویت می‌شود، افزایش دهد. بنابراین، BAT، به ویژه UCP1، ممکن است به یک هدف درمانی بالقوه برای درمان بیماری‌هایی مانند چاقی و سایر بیماری‌های متابولیک مرتبط تبدیل شود (۲۷). رضوی دهکردی و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرینات ترکیبی سبب افزایش معنی‌داری در بیان ژن UCP1، کاهش معنی‌دار توده چربی و شاخص توده بدن شد (۲۸). فعالیت‌های ورزشی به عنوان یک روش درمانی غیردارویی، امروزه برای مقابله با چاقی به کار می‌روند. به نظر می‌رسد انواع مختلف ورزش با ایجاد تغییرات درون‌سلولی و برون‌سلولی در آدیپوسیت‌ها، موجب کاهش حجم و توده این سلول‌ها می‌شوند. یکی از مکانیسم‌هایی که از طریق آن ورزش منجر به کاهش توده چربی می‌شود، افزایش بیان ژن UCP1 است. این پروتئین در غشای داخلی میتوکندری سلول‌های چربی قهوه‌ای و بژ مشاهده شده و با تشکیل یک کانال، باعث نشت پروتون‌ها از غشای داخلی میتوکندری می‌شود. این عمل، زنجیره تنفسی را از فرآیند تولید ATP جدا کرده و به جای آن، انرژی را به صورت گرما آزاد می‌کند. در نتیجه، این فرآیند «جداکنندگی» تعادل انرژی منفی در کل بدن ایجاد کرده و به کاهش وزن کمک می‌کند. بر این اساس، به نظر می‌رسد فعال‌سازی بافت

چربی قهوه‌ای یا «بژشدن» آن، یکی از راهکارهای مقابله با چاقی باشد. از این رو، پژوهشگران افزایش فعالیت UCP1 را برای کاهش عوارض چاقی مفید ارزیابی می‌کنند (۲۸). در ادامه همسو با پژوهش حاضر، اسلامی و همکاران نشان دادند که تمرینات استقامتی با شدت متوسط و تزریق آدنوزین سبب افزایش معنی‌دار بیان UCP1 و کاهش معنی‌دار بیان P38 MAPK در موش‌های صحرایی نر ویستار می‌شود (۲۹). نقش تمرینات ورزشی در کنترل مقادیر P38 MAPK و فشار اکسایشی مهم است. به طوری که برخی از مطالعات به کاهش P38 MAPK و برخی دیگر به عدم اثر و یا افزایش آن‌ها در اثر ورزش اشاره دارند. می‌توان گفت، مسیر P38 MAPK یک شمشیر دو لبه است که موجب افزایش جذب گلوکز به انسولین و فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری در یک سبک زندگی سالم می‌شود، در صورتی که در یک سبک زندگی ناسالم، همان فرآیندهای سیگنالینگ انسولین را مهار می‌کند و سبب سندرم متابولیک می‌گردد (۲۹). در ادامه، نتایج مطالعه کیم و همکاران نشان داد که تمرین استقامتی سطح هورمون آندروژن زیست فعال را در BAT همراه با افزایش سطح PKA فسفریله شده افزایش داد. در مقابل، ۳۰ دقیقه ورزش تردمیل بر بیان UCP-1 تأثیری نداشت (۳۰). به نظر می‌رسد که آزمودنی‌های درگیر در فرایند پژوهش و خصوصیات آن‌ها، نوع و شدت تمرین و حتی محیط تمرین بر نتایج تأثیرگذار باشد (۳۱).

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد مداخله ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های PKA، HSF1 و UCP1 و کاهش معنی‌دار بیان ژن P38 MAPK در موش‌های صحرایی نر چاق شده است. بنابراین تمرینات استقامتی با بهبود مسیر سیگنالینگ UCP1-HSF1-P38 MAPK ممکن است بتواند به عنوان راهکار موثر در زمینه کاهش اختلالات مرتبط با اضافه وزن و چاقی در نظر گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

از تمام افرادی که در این پژوهش مشارکت و همکاری کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابل از انتشار آن ندارند.

¹. Heat shock protein

². Nonalcoholic fatty liver disease

skeletal muscle and the acute and long-term response to endurance exercise in individuals with overweight and obesity. *Molecular Metabolism*. 2025;102185.

12. Asghari S, Cheragh Birjandi S, Rezaeian N, Rezaei V. Investigating the Effect of Obesity and Different Trainings on the Expression of Irisin, Uncoupled Protein Type 1 (UCP-1) and Beta-Aminoisobutyric Acid (BAIBA) Genes in Adipose Tissue of Male Wistar Rats. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2024;11(2):1532-43.[In Persian]

13. Choi SW, Oh H, Park SY, Cho W, Abd El-Aty A, Hacimuftuoglu A, et al. Myokine musclin alleviates lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes through PKA/p38-mediated upregulation of lipolysis and suppression of lipogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;642:113-7.

14. Chen S, Nie K, Wang H, Gao Y, Jiang X, Su H, et al. Wu-Mei-Wan enhances brown adipose tissue function and white adipose browning in obese mice via upregulation of HSF1. *Chinese Medicine*. 2025;20(1):1.

15. Al-Ibraheem AMT, Hameed ATAZ, Marsool MDM, Jain H, Prajiwal P, Khazmi I, et al. Exercise-Induced cytokines, diet, and inflammation and their role in adipose tissue metabolism. *Health Science Reports*. 2024;7(9):e70034.

16. Ghasemian SO, Seyyed A, Bazdar Teshnizi M, Mostajir M, Karimi-Dehkordi M. Effect of high-intensity interval training on cardiac oxidative stress parameters and blood serum biochemical profile in ovariectomized aged rats. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)*. 2023;36(3):226-39.[In Persian]

17. Ghorbani Dasht Bayaz N, Donyaie A, Vosadi E. Comparing Endurance and Resistance training on the Expression of Senescence-Related Genes in the Visceral Adipose Tissue of obese rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(3):37-49.[In Persian]

18. Khalesi M. Effect of a period of swimming exercise on Sirt1 and FoxO3a genes expression in lung tissue of wistar rats. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018;25(2):251-8.[In Persian]

19. Sun JL, Kim YJ, Cho W, Park SS, Abd El-Aty A, Mobarak EH, et al. The extract of humulus japonicus inhibits lipogenesis and promotes lipolysis via PKA/p38 signaling. *Obesity facts*. 2024;17(5):213-23.

20. Liu M, Dai Y, Li Y, Luo Y, Huang F, Gong Z, et al. Madecassoside isolated from *Centella*

Reference

1. Prapaharan B, Lea M, Beaudry JL. Weighing in on the role of brown adipose tissue for treatment of obesity. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2024;27:13157.

2. Dong H, Qin M, Wang P, Li S, Wang X. Regulatory effects and mechanisms of exercise on activation of brown adipose tissue (BAT) and browning of white adipose tissue (WAT). *Adipocyte*. 2023;12(1):2266147.

3. Mu W-J, Zhu J-Y, Chen M, Guo L. Exercise-mediated browning of white adipose tissue: its significance, mechanism and effectiveness. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11512.

4. Jia D, Zhang H, Liu T, Wang R. Exercise alleviates aging of adipose tissue through adipokine regulation. *Metabolites*. 2024;14(3):135.

5. Asghari S, Cheragh-Birjandi S, Rezaeian N, Rezaei V. The effect of high-fat diet and different training programs on the expression of Meteorin-Like hormone and Angiopoietin-like protein 4 genes in adipose tissue of male Wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2024;17(4):56-70.[In Persian]

6. Fatemi MS, Cheragh BS, Kheyrandish A. The effect of High-intensity interval training with *Portulaca Oleracea* Extract Supplementation on sirtuin 6 and insulin resistance in rats with non-alcoholic fatty liver disease. 2025.[In Persian]

7. Yu J, Zhu J, Deng J, Shen J, Du F, Wu X, et al. Dopamine receptor D1 signaling stimulates lipolysis and browning of white adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2022;588:83-9.

8. Hu Y, Wu Y, Wang C, Jin Q, Chen X. Synergistic Impact of Aerobic Exercise and Resveratrol on White Adipose Tissue Browning in Obese Rats: Mechanistic Exploration and Biological Insights. *Metabolites*. 2025;15(5):331.

9. Lai J, Qian Q, Ding Q, Zhou L, Fu A, Du Z, et al. Activation of AMP-activated protein kinase-sirtuin 1 pathway contributes to salvianolic acid A-induced browning of white adipose tissue in high-fat diet fed male mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:614406.

10. Li X, Zhang H, Wang Y, Li Y, Wang Y, Zhu J, et al. Screening of key miRNAs related with the differentiation of subcutaneous adipocytes and the validation of miR-133a-3p functional significance in goats. *Animal bioscience*. 2022;36(1):144.

11. Dreher SI, Goj T, von Toerne C, Hoene M, Irmmler M, Ouni M, et al. Sex differences in resting

31. Mostafavian M, Abdi A, Mehrabani J, Barari A. Effect of eight weeks of aerobic progressive training with capsaicin on changes in PGC-1 α and UPC-1 expression in visceral adipose tissue of obese rats with diet. *Complementary medicine journal*. 2020;10(2):106-17.[In Persian]
21. Campolo F, Giampaoli O, Barbagallo F, Palmisano B, Di Maio A, Sciarra F, et al. Pde5a deficiency prevents diet-induced obesity via adipose cAMP-PKA activation enhancing fat browning. *Molecular Metabolism*. 2025:102243.
22. Engelman JA, Lisanti MP, Scherer PE. Specific inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase block 3T3-L1 adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(48):32111-20.
23. Peer ME, Fallahmohammadi Z, Akbari A. The effect of progressive endurance training and extract of black winter truffle on proteins levels and expression of hippocampus α -synuclein and HSF1 in the healthy and diabetic rats. *Metabolism Open*. 2023;17:100232.
24. Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Nakao C, Lappalainen J, et al. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. *Journal of applied physiology*. 2004;97(2):605-11.
25. San Gil R, Ooi L, Yerbury JJ, Ecroyd H. The heat shock response in neurons and astroglia and its role in neurodegenerative diseases. *Molecular neurodegeneration*. 2017;12(1):65.
26. Breternitz W, Sandkühler F, Grohmann F, Hampe J, Brosch M, Herrmann A, et al. The HSF1-CPT1a pathway is differentially regulated in NAFLD progression. *Cells*. 2022;11(21):3504.
27. Gong D, Lei J, He X, Hao J, Zhang F, Huang X, et al. Keys to the switch of fat burning: stimuli that trigger the uncoupling protein 1 (UCP1) activation in adipose tissue. *Lipids in health and disease*. 2024;23(1):322.
28. Razavi Dehkordi SM, Keshavarz S, Banaei Borojeni J, Eftekhari E. The Effect of Eight Weeks of Combined Exercises on the Expression of HIF1, VEGF, UCP1 Genes, and the Body Composition of Overweight Elderly Men. *Journal of Research in Behavioural Sciences*. 2024;21(4):729-40.[In Persian]
29. Eslami Z, Ghaderi M, Eghbal Moghanlou A, Sharifian S, Beyshami G. The effect of endurance training combined with adenosine on the gene expression of UCP-1 and MAPK p38 in subcutaneous adipose tissue of male Wistar rats fed a high-fat diet. *Yafteh*. 2023;25(3).[In Persian]
30. Kim N, Kim J, Yoo C, Lim K, Akimoto T, Park J. Effect of acute mid-intensity treadmill exercise on the androgen hormone level and uncoupling protein-1 expression in brown fat tissue of mouse. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2018;22(1):15.