فیزیولوژی ورزشی شماره ۳۷، بهار ۱۳۹۷. صص ۹۸-۸۷

تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های miR-1 و miR133-a در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد

پدرام قربانی[۱]، محمدرضا کردی[۲]، عباسعلی گایینی[۳]، رضا نوری[۴]
سارا کربلایی‌فر[۵]

۱و۵. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، پردیس بین‌الملل کیش
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران *
۳. استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران
۴. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، پردیس بین‌الملل کیش

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۳/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۸/۰۲

چکیده

این پژوهش با هدف ارزیابی اثر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های miR-1 و miR-133a در رت‌های ویستار نر مبتلا به آنفارکتوس میوکارد انجام شد. دوازده سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم و مبتلا به انفارکتوس میوکارد در دو گروه تجربی (۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل با هر تناوب شامل چهار دقیقه دویدن در شدتی معادل ۹۰-۸۵ درصد VO2max و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت دویدن معادل ۶۰-۵۰ درصد VO2max برای چهار روز در هفته و به مدت شش هفته) و گروه کنترل (بدون مداخلهٔ تمرینی) قرار گرفتند. بیان ژن‌های ذکرشده بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس نسخهٔ ۱۸ به روش آماری تی مستقل تجزیه‌وتحلیل شدند. یافته‌ها نشان داد که مقادیر miR-1 در گروه HIIT (۴/۳۳mg/ml) به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل (۳/۵۴۱ mg/ml) (P=0.012) بود. همچنین، مقادیر miR-133a نیز در گروه HIIT (۴/۸۷۶mg/ml) بیشتر از گروه کنترل بود (۱/۰۱mg/ml) (P≤ 0.001). به‌طورکلی، شش هفته تمرین تناوبی با شدت ۹۰-۸۵ درصد VO2max، به افزایش بیان ژن‌های miR-1 و miR-133a در رت‌های مبتلا به انفاکتوس میوکارد منجر می‌شود .

واژگان کلیدی: miR133-a و miR-1، آنفاکتوس میوکارد، رت‌های نر، تمرین تناوبی شدید

* نویسندهٔ مسئول Email: mrkordi@ut.ac.ir

مقدمه

آنفارکتوس میوکارد[1] (MI) به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی ناتوان‌کننده و مرگ‌آور، ناشی از انهدام و مرگ سلولی دائم و برگشت‌ناپذیر در بخشی از عضلهٔ قلب است. آسیب بافتی ناشی از آنفارکتوس میوکارد، نتیجهٔ یک رویداد ایسکمی اولیه و به‌ویژه تحت‌تأثیر مدت زمان ایسکمی بوده و حاصل ری پرفیوژن میوکارد است. با ری پرفیوژن مقادیر اکسیژن به حال اول باز می‌گردد و موجی از گونه‌های فعال اکسیژن به‌ویژه در آغاز ری پرفیوژن مشاهده می‌شود. این رویدادها روی هم، سبب بازشدن منافذ نفوذپذیری میتوکندریایی می‌شوند که نتیجهٔ آن مرگ سلولی از راه نکروزیس و آپوپتوزیس است؛ درنتیجه، در ناحیهٔ آسیب‌دیده واکنش التهابی روی می‌دهد و زخم فیبروزه در ناحیهٔ دچار سکته و ناحیهٔ سالم اطراف آن تشکیل می‌شود. بافت فیبروزه یکپارچگی ساختاری قلب را مختل کرده و با ترمیم ضایعه پس از آنفارکتوس میوکارد تداخل می‌کند و روی‌هم‌رفته فنوتیپ قلب از وضعیت سالم به بیمار تغییر می‌یابد (۱).

میکرو آر. ان. ای.ها مولکول‌های ریبونوکلئیک اسید[2] (RNA) کوچک تک‌زنجیره‌ای غیرکدکننده با حدود ۲۲ نوکلئوتید هستند که ازطریق جفت‌شدن با نواحی نسبتاً مکمل RNA پیامبر[3] (mRNA) در نواحی ترجمه نشدنی ´۳، بیان mRNA را مهار یا منجر به تجزیهٔ آن می‌شوند (۲). میکروآر.ان.ای.ها[4] (miRNAs) تنظیم‌کنندگان کلیدی برنامه‌های ژنتیکی مانند عملکرد اندوتلیال، متابولیسم چربی، تکامل قلبی، هایپرتروفی بطنی و اختلال ضربان قلب پس از آنفارکتوس میوکارد هستند (۳). در پژوهش‌های متعدد اخیر، نقش miRNAs در ترمیم بافت قلب پس از آنفارکتوس میوکارد بررسی شده است. براساس این مطالعات، miRNAs تمایز سلول‌های بنیادی جنینی را به ردهٔ کاردیومیست آغاز می‌کنند. شناخته‌شده‌ترین میکرو آر.ان.ای دراین‌زمینه، miR-1 و miR-133 هستند (۱،۴) .

miR-1 و miR-133 از پیش‌ساز مشترکی مشتق می‌شوند که رونویسی آن توسط فاکتور پاسخ سرمی، MyoD[5] و Mef2[6] فعال می‌شود. miR-1 که به‌دلیل فراوانی در عضلهٔ قلبی و اسکلتی مایومیر[7] (myomiR) نامیده می‌شود، فراوان‌ترین miR دخیل در تکامل قلب است. miR-1 تمایز پیش‌سازهای قلبی و خروج آن‌ها را از چرخهٔ سلولی برعهده دارد. miR-133a تنها در عضلهٔ قلبی بیان می‌شود، تمایز سلول‌های مزودرمی به سلول‌های پیش‌ساز عضلهٔ قلبی و همچنین، تمایز سلول‌های پیش‌ساز به

1. Myocardial Infraction
2. Ribonucleic Acid
3. Messenger RNA
4. MiRNAs
5. Myogenic Differentiation
6. Myocyte Enhancer Factor-2
7. Myocardial miR

کاردیو میست‌ها را مهار می‌کند. درهمین‌راستا، پژوهش‌ها نقش miRNAs را در روند مرگ سلولی پس از آنفارکتوس میوکارد نشان داده‌اند؛ به‌طوری‌که افزایش miR-1 و miR-133 در جلوگیری از آپوپتوزیس مؤثر است. افزایش بیان miR-1 و miR-133 در کاردیومیست‌ها، آپوپتوزیس ناشی از استرس اکسایشی را کاهش می‌دهد و اثرهای حفاظتی دربرابر مرگ سلولی ناشی از H_2O_2 دارد (۵،۶) . در بیماران مبتلا به آنفارکتوس میوکارد، کاهش miR-1 و miR-133a مشاهده می‌شود (۶،۷) .

به‌طورکلی، ژن‌های درگیر در فرایند آپوپتوز به دو دسته تقسیم می‌شوند: ژن‌هایی که در ایجاد آپوپتوز نقش دارند (پرو آپوپتیک[1]) و ژن‌هایی که مانع ایجاد آپوپتوز می‌شوند (آنتی آپوپتیک[2]) . هر دو نوع ژن دخیل در آپوپتوز، ظرفیت تنظیم توسط miR ها را دارند. هر miR به‌تنهایی می‌تواند دو نقش محرک و مهاری داشته باشد که این نقش براساس نوع سلول و نوع ژن درگیر تعیین می‌شود (۸).

miR-133 کاسپاز ۹ و miR-1 ، HSP60/70[3] را مهار می‌کنند که هر دو عامل مؤثر در مهار آپوپتوز هستند (۸)؛ بنابراین، هر عاملی که بتواند مقادیر miR-1 و miR-133a را افزایش دهد، قادر به جلوگیری از مرگ سلولی (آپوپتوز) سلول‌های قلبی و کاهش عوارض ناشی از آنفارکتوس میوکارد خواهد بود.

امروزه، فعالیت ورزشی بخش مؤثری در برنامهٔ توان‌بخشی پس از آنفارکتوس میوکارد به‌شمار می‌رود؛ ازاین‌رو، در سال‌های اخیر به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر عوامل دخیل در آنفارکتوس میوکارد مانند miRs توجه شده است (۹). در همین زمینه نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی به‌عنوان یک عامل تنش‌زا می تواند بیان miRs را در عضلات قلبی و اسکلتی تغییر دهد. به‌علاوه، تمرین ورزشی منجر به بهبود ظرفیت عملکردی، عملکرد سلول‌های اندوتلیال و کاهش التهاب می‌شود. دراین‌میان، نتایج مطالعات گذشته بیانگر تأثیر تمرین تناوبی شدید[4] (HIIT) بر افزایش مقادیر عوامل بالادستی مؤثر در تنظیم بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 ازقبیل بهبود رهایش کلسیم و افزایش مقادیر کلسیم کالمودولین[5] (CaMK) و میتوژن فعال‌شده با پروتئین کینازهایی[6] (MAPK) ازقبیل

1. Pro-Apoptotic
2. Anti- Apoptotic
3. Heat Ahock Proteins60/70
4. High Intensity Interval Training
5. Ca2+/Calmodulin-Dependent Protein Kinase
6. Mitogen-Activated Protein Kinases

PGC-1 (۱۰) است. درحقیقت، افزایش کلسیم باعث افزایش سطوح طبیعی کلسیم شبکهٔ اندوپلاسمی سارکوپلاسمی[۱] در عضلهٔ قلبی می‌شود و باعث فعال‌شدن کلسیم کالمودولین و هیستون داستیلاز[۲] (SERCA) و درنهایت، افزایش بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 می‌شود. افزون‌براین، افزایش پی.جی.سی.وان آلفا[۳] (HDAC) به‌عنوان عضوی از خانوادهٔ میتوژن فعال‌شده با پروتئین کینازها از مسیری متفاوت با کلسیم باعث افزایش تنظیم بیان ژن‌هایmiR-133 و miR-1 خواهد شد (۱۱).

پژوهش‌ها اثبات کرده‌اند که سازگارشدن با تمرینات تناوبی شدید باعث اتساع عروق و افزایش جریان خون در عضلات و به‌ویژه عضلهٔ قلب می‌شود و افزایش در انتقال کلسیم و مقادیر ATP آز و همچنین، PGC-1α و SERCA و پیش‌ساز BNP[۴] (pro-BNP) باعث بهبود عملکرد بیماران قلبی می‌شوند. این تمرینات عملکرد اندوتلیال را بهبود می‌بخشند و با فزایش در حجم پایان دیاستول بر عملکرد بهتر قلب مؤثر هستند (۱۱).

تاکنون مطالعه‌ای مبنی بر نقش تأثیر HIIT بر مقادیر miR-133a و miR-1 در بافت قلب انفارکته انجام نشده است؛ اما دربارهٔ تمرینات استقامتی و قدرتی پژوهش‌های متعددی با نتایج متناقضی مشاهده می‌شوند. در پژوهشی، تمرین استقامتی با افزایش miR-1 همراه بود (۱۲). نیلسون[۵] و همکاران (۱۳) گزارش کردند که یک نوبت فعالیت ورزشی استقامتی به افزایش معنادار بیان miR-1 و miR-133a منجر می‌شود؛ اما پس از یک دورهٔ ۱۲ هفته‌ای تمرین استقامتی با همان پروتکل، بیان این دو ژن کاهش یافته است. پژوهش‌های اندکی نیز دربارهٔ تأثیر فعالیت ورزشی بر بیان این ژن‌ها در عضلهٔ قلبی انجام شده‌اند. در پژوهشی دیگر، به‌دنبال ۱۰روز تمرین استقامتی، بیان miR-1 و miR-133a در قلب موش‌ها پس از تمرین استقامتی روی تردمیل، کاهش یافته است (۴).

همان‌طورکه گفته شد، شیوه‌های مختلف تمرین به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در miR-1 و miR-133a موردتوجه قرار گرفته‌اند. دراین‌میان، به تمرین تناوبی شدید با حداقل صرف زمـان و تأثیر آن‌ها بر فرایند آپوپتوزیس کمتر توجه شده است و لزوم انجام چنین پژوهش‌هایی احساس می‌شود؛ بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر اجرای شش هفته تمرین تناوبی شدید بر میزان بیان ژن‌های miR-1 و miR133-a در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد انجام شده است.

---

۱. Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca2

۲. Histone Deacetylase

3. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha

4. Pro-Brain Natriuretic Peptide

5. Nielsen

روش پژوهش

در این پژوهش توسعه‌ای، ۱۲ سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای مبتلا به آنفارکتوس میوکارد، به‌صورت تصادفی به دو گروه شش‌تایی کنترل و تجربی تقسیم شدند. رت‌ها در قفس‌های مجزایی با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی با توجه به اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی[1] و طبق چرخهٔ ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند. در ادامه، رت‌ها عمل جراحی شدند و شریان کرونری نزولی سمت چپ[2] (LAD) آن‌ها مسدود شد و به‌این‌ترتیب، رت‌ها به آنفارکتوس میوکارد شدید مبتلا شدند (۱۴). برای اطمینان از مبتلاشدن رت‌ها به آنفارکتوس میوکارد، آن‌ها به‌صورت بی‌هوش با دستگاه اکوکاردیوگرافی (با مارک جی.ای. هاس‌کر[3] ساخت کشور آمریکا) اکوکاردیوگرافی داپلر شدند. طی این فرایند، کسر کوتاه‌شدگی بطن چپ[4] (FS) به‌صورت نسبی اندازه‌گیری گردید. رت‌هایی که میزان $FS \leq 35$ درصد بود، به‌عنوان رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد برای این مطالعه انتخاب شدند (۱۴). سپس، رت‌ها به‌مدت دو هفته، دورهٔ بازیافت بعد از جراحی باز قلب را طی کردند. در هفته‌های سوم و چهارم، رت‌ها با تردمیل (با مارک دانش سالار ایرانیان ساخت کشور ایران) با راه‌رفتن آرام روی آن با سرعت پنج متر در دقیقه، به‌مدت پنج دقیقه در روز و چهار روز در هفته آشنا شدند. در این مرحله، تمامی رت‌ها قادر به انجام فعالیت بودند و هیچ‌گونه تلفاتی نداشتند. در پایان هفتهٔ چهارم، حداکثر اکسیژن مصرفی[5] رت‌ها توسط آزمون فعالیت ورزشی بیشینه، مطابق با فرمول و جدول مندرج در پژوهش‌های مورتن[6] و همکاران (۱۵) و ویسلوف[7] و همکاران (۱۶) و نیز برای برآورد سرعت اولیهٔ دویدن رت‌ها اندازه‌گیری شد.

سرعت دویدن هر رت روی تردمیل با توجه به حداکثر اکسیژن مصرفی آن به‌صورت انفرادی محاسبه شد. پس از آن، رت‌ها به‌مدت دو روز استراحت کردند. درنهایت، رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد که زنده ماندند، به‌صورت تصادفی به دو گروه تمرین تناوبی شدید و کنترل[8] (CTRL) تفکیک شدند و پروتکل تمرینی اجرا گردید.

1. NIH-Publication
2. Left Artery Descending
۳. GE Healtcare
4. Shortening Fraction
5. VO2max
6. Morten
7. Wisloff
8. Control

رت‌های گروه تجربی در تمرین تناوبی شدید (به‌عنوان تمرینی که تأثیر آن بر متغیرهای موردنظر در این پژوهش کمتر بررسی شده است)، چهار روز در هفته به‌مدت شش هفته و هر جلسه به‌مدت ۶۰ دقیقه به‌صورت دویدن متناوب روی تردمیل فعالیت کردند. هر تناوب کاری شامل چهار دقیقه دویدن با شدت ۹۰-۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۱۷). رت‌ها قبل از شروع مرحلهٔ اصلی تمرین به‌مدت هشت دقیقه با سرعت پنج متر در دقیقه، روی تریدمیل به شکل راه‌رفتن در برنامهٔ گرم‌کردن فعالیت می‌کردند. درمقابل، رت‌های گروه کنترل (مبتلا به آنفارکتوس میوکارد) هیچ تمرینی انجام ندادند.

پس از گذشت شش هفته و سرانجام، پس از دو روز استراحت، رت‌های باقی‌مانده برای اکوکاردیوگرافی مجدد بی‌هوش شدند و نمونه‌برداری از بافت عضلانی قلب در ناحیهٔ مبتلا به آنفارکتوس میوکارد برای اندازه‌گیری مقادیر RNA ژن‌های miR133-a و miR-1 انجام شد (نتایج اکوکاردیوگرافی گروه‌های کنترل و تمرین در جدول شمارهٔ یک ارائه شده است). نمونه‌ها پس از فریز به آزمایشگاه ژنتیک انتقال داده شدند و در آنجا اندازه‌گیری عوامل ذکرشده به روش کیو.آر.تی- پی.سی.آر[1] و طی مراحل زیر انجام شد:

۱- تهیهٔ نمونه‌های miR-1 و miR-133؛

۲- استخراج RNA نمونه‌ها؛

۳- بررسی جذب نوری نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر؛

۴- سنتز DNA حلقوی از روی RNA؛

۵- انجام واکنش ریل تایم پی.سی.ار[2]؛

۶- بررسی میزان بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 در نمونه‌های گروه تجربی و گروه کنترل (توسط کیت آزمایشگاهی با مارک بیونر[3] ساخت کشور کره و دستگاه ریل تایم پی.سی.آر با مارک استپ وان آ.بی.آی[4] ساخت کشور امریکا و پرایمر با مارک ممرت[5] ساخت کشور آلمان).

1. QRT-PCR
2. Real Time PCR
3. Biooneer
4. Step One ABI
5. Memmert

جدول ۱- تغییرات کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی (میانگین ± انحراف استاندارد) در گروه‌های تجربی و کنترل

متغیر و گروه	زمان اکوکاردیوگرافی	کسر تزریقی (٪)	کسر کوتاه‌شدگی (٪)
گروه تجربی تمرین تناوبی شدید	یک هفته پس از جراحی	۵۹/۵۶۸±۵/۰۹۵	۲۷/۴۲۱±۳/۱۲۰
	ده هفته پس از جراحی	۷۷/۴۶۱±۷/۰۲۲	۴۱/۶۲۵±۴/۸۴۷
گروه کنترل	یک هفته پس از جراحی	۵۵/۱۳±۸۵۰/۷۵۸	۲۵/ ۷±۶۴۳/۹۶۶
	ده هفته پس از جراحی	۶۴/۳±۴۸۳/۶۹۵	۳۱/۳±۳۲۰/۴۶۰

داده‌های آماری جمع‌آوری‌شده به‌کمک نرم‌افزار آماری اس.پی.اس.اس نسخهٔ ۱۸[1] تجزیه‌وتحلیل شدند. برای تعیین طبیعی‌بودن داده‌ها از آزمون کلموگروف- اسمیرنوف استفاده شد و درصورت طبیعی‌بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری تی مستقل در سطح معناداری ۰/۰۵ برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها استفاده گردید.

نتایج

نتایج آمار توصیفی و آمار استنباطی این پژوهش در جدول شمارهٔ دو ارائه شده است.

نتایج آزمون نشان داد که توزیع داده‌های هر دو گروه در تمام متغیرها طبیعی بود؛ بنابراین، پیش‌شرط استفاده از آزمون‌های پارامتریک آزمون تی در گروهای مستقل برای همهٔ متغیرهای پژوهش برقرار بود.

نتایج حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که بین دو گروه کنترل و تجربی HIIT در شاخص miR-1 تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0.012$). با توجه به جدول شمارهٔ سه، مقادیر شاخص miR-1 در گروه تجربی HIIT بیشتر از گروه کنترل است.

نتایج حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که بین دو گروه کنترل و تجربی HIIT در شاخص miR-133a تفاوت معناداری وجود دارد ($P\leq0.001$). با توجه به جدول شمارهٔ دو، مقادیر شاخص miR-133a در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل است:

1. SPSS18

جدول ۲- آمار توصیفی و نتایج آماری تی مستقل مربوط به mir-1 و mir-133 در گروه‌های کنترل و تجربی HIIT (میکروگرم بر میلی لیتر)

شاخص	گروه	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف استاندارد	تی مستقل*
miR-1	کنترل	۶	۱/۸۲	۵/۴۱	۳/۵۴۱	۱/۶۱۰	۰/۰۱۲
	تجربی HIIT	۶	۲/۶۱	۶/۹۵	۴/۳۳۳	۲/۰۶۲	
miR-133A	کنترل	۶	۰/۸۲	۱/۱۴	۱/۰۱۰	۰/۱۵۰	۰/۰۰۱
	تجربی HIIT	۶	۴/۲۷	۵/۲۰	۴/۸۷۶	۰/۴۷۴	

*(P-value)

بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر نشان داد که شش هفته تمرین تناوبی شدید کوتاه‌مدت منجر به افزایش بیان ژن miR- 1 و miR-133a در عضلهٔ قلب رت‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی شده است.

پژوهشی که به‌طور مستقیم به بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان این ژن‌ها پرداخته باشد، یافت نشد؛ اما نتایج این پژوهش با پژوهشی که وینگبانکز[1] و همکاران (۴) در بررسی تأثیر ۱۰ روز تمرین استقامتی بر بیان ژن miR-1 و miR-133 انجام داده بودند، متناقض بود و با نتایج پژوهش‌های اولاین[2] و همکاران (۱۲) و نیلسن[3] و همکاران (۱۳) همسو بود.

شاید بتوان دلیل این تناقض‌ها را به تفاوت در آزمودنی‌ها (انسان یا موش)، پروتکل تمرینی (استقامتی، مقاومتی، تناوبی خیلی شدید کوتاه‌مدت و با شدت و مدت متفاوت)، بافت موردسنجش (عضلهٔ اسکلتی، عضلهٔ قلبی یا پلاسما)، وضعیت قبلی آزمودنی‌ها (سالم یا مبتلا به آنفارکتوس میوکارد، تمرین‌کرده یا بدون تمرین) و نیز زمان نمونه‌گیری نسبت داد.

احتمال می‌رود که تمرین تناوبی شدید با تأثیر بر عوامل مؤثر در miRNAs ازقبیل RNA پلیمراز III و جابه‌جایی کلسیم و کاسپاز نُه و غیره، باعث افزایش بیان ژن miR-1 و miR-133 شده باشد و با متعهدشدن سلول‌های بنیادی جنینی به ردهٔ مزودرمی پیش‌ساز قلبی، در ترمیم بافت قلب پس از MI مؤثر بوده باشد.

استرس اکسایشی ناشی از تمرین تناوبی شدید باعث افزایش RNA پلیمراز III می‌شود که نقش کلیدی در بیان ژن miR-1 و miR-133 دارد. به‌نظر می‌رسد که دراثر سازگاری با تمرینات تناوبی

1. Winbanks
2. Evelyn
3. Nielsen

خیلی شدید جابه‌جایی و انتقال کلسیم بهبود یافته است (۱۱،۱۸) و این امر باعث افزایش سطوح طبیعی میوکاردیال SERCA2 شده است. افزون‌براین، حساسیت میوفیبرهای قلبی به کلسیم دراثر تمرینات تناوبی شدید افزایش یافته است و همین امر باعث فعال‌شدن کینازهای وابسته به کلسیم-کالمودولین (CaMK) شده است. فعال‌شدن CaMK نیز HDAC را فعال کرده است (۱۱) و با مهار کاسپاز نُه و HSP60/70 و کاهش آپوپتوزیس، باعث افزایش RNA پلیمراز III و درنهایت، افزایش بیان ژن‌های miR-1 و miR-133 شده است که درنهایت، افزایش این عوامل احتمالاً باعث مهار کاسپاز نُه و HSP60/70 و کاهش آپوپتوزیس شده است.

علاوه‌براین، افزایش PGC-1 که عضوی از خانوادهٔ MAPKها است، دراثر تمرین تناوبی شدید از مسیری متفاوت با کلسیم باعث افزایش RNA پلیمراز III و افزایش تنظیم بیان ژن‌های miR-133 و miR-1 شده است (۱۱).

همچنین، احتمالاً فعال‌سازی اچ.آی.اف-وان‌الفا[1] (HIF-1α) باعث سازگاری‌هایی چون بیان ژنی اریتروپوئیتین و بیان ژنی فاکتور رشد اندوتلیال شده است و بیان ژنی آنزیم‌های گلیکولیتیک را آغاز کرده و اثرات منفی قرارگیری درمعرض هایپوکسی را کاهش داده است. فعال‌سازی HIF-1α همراه با اجرایHIIT منجر به کاهش میزان اکسیژن‌رسانی به عضلات اسکلتی شده و این محدودیت همانند بازخورد ناشی از تمرین باعث ایجاد سازگاری‌هایی در عروق خونی ازجمله افزایش RNA پلیمراز III و افزایش میزان بیان ژن‌هایmiR-133 و miR-1 شده است (۱۰،۱۱).

به‌طورکلی، نتایج RT-PCR ژن‌های miR-1 و miR-133a در این پژوهش نشان داد که شش هفته تمرین تناوبی شدید با افزایش بیان miR-133a و افزایش بیان miR-1 در عضلهٔ قلبی موش‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد، در کاهش آپوپتوزیس درجهت ترمیم بافت آسیب‌دیده عمل کرده است.

منابع

1. Gerald W, Dorn I. MicroRNAs in Cardiac Disease. Transl Res. 2010;157(4): 226–35.
2. Barringhaus KG, Zamore PD. MicroRNAs: Regulating a change of heart.circulateion. 2009;119(16):2217-24.
3. Liu NN, Olson E. MicroRNA regulatory networks in cardiovascular development. Dev Cell. 2010;18(4):510–25.

1. Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha

4. Winbanks CYY, Ooi J. MicroRNAs differentially regulated in cardiac and skeletal muscle in health and disease: Potential drug targets. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2014 Sep;41(9):727-37.
5. Ulaganathan K, James A, Ananthapur V, Nalla P. miRNA regulation during cardiac development and remodeling in cardiomyopathy .EXCLI J. 2013;12: 980–92.
6. He B, Xiao J, Ren AJ, Zhang YF, Zhang H, Chen M et al. Role of miR-1 and miR-133a in myocardial ischemic postconditioning. J Biomed Sci. 2011; 18:22:18-22.
7. Topkaral V, L Mann D. Clinical applications of miRNAs in cardiac remodeling and heart failure. Per med. 2010;7(5):531–48.
8. Subramanian S, Sterr CJ. MicroRNAs as Gatedkeepers of apoptosis. Cell Phisiol. 2010;31:289-98.
9. Fernandes Silva MM, Oliveira Carvalho V, Veiga Guimarães G, Bacal F, Bocchi EA. Physical exercise and microRNAs: New frontiers in heart failure. Arq Bras Cardiol. 2012;98(5):459-66.
10. Martin J, Gibala SL, McGee AP, Garnham KF, Howlett RJ, Snow RJ, et al. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 in human skeletal muscle. J Appl Physiol. 2008;106(3):929-34.
11. Klein J, Mellett L. High-intensity interval training: Rehab considerations for health and cardiovascular risk. CSM. 2015;4(5):1-11.
12. Evelyn Z, Séverine L, Aaron PR. MicroRNAs in skeletal muscle and their regulation with exercise, ageing, and disease. Front Physiol. 2013;4(266):1-11.
13. Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Akerstrom T, Nielsen AR, Pedersen BK, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. J Physiol. 2010;588:4029-37.
14. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, Ljubkovic M. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. Cardiovasc Res. 2013;99(1):55-64.
15. Morten A, Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14(6):753-60.
16. Wisloff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO2 max and cardiac hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;280(3):1301-10.
17. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisløff et al. Moderate vs high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. Cardiovasc Res. 2005;67(1):161-72.
18. Hamzeh Zadeh Brojeni A, Nazar Ali P, Naghibi S, Nazari M, Kordi MR, Choobineh S. Effect of Four Weeks HIT on the Levels of GH, IGFBP-3, IGF-1 and Serum Cortisol and some Performance Indicators in Iran Women National Basketball Team. Sport Biosciences. 2012;5(4):35-48. (In Persian).

ارجاع‌دهی

قربانی پدرام، کردی محمدرضا، گایینی عباسعلی، نوری رضا، کربلایی‌فر سارا. تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های miR-1و miR133-a در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۷؛ ۱۰(۳۷): ۹۸ـ۸۷. شناسهٔ دیجیتال: 10.22089/SPJ.2018.1151

Ghorbani P, Reza Kordi M, Gaeini A, Nuri R, Karbalaeifar S. Effect of High Intensity Interval Training on miR-1, miR133-a Gene Expression in Rats with Myocardial Infarction. Sport Physiology. Spring 2018; 10(37): 87-98. (In Persian). DOI: 10.22089/SPJ.2018.1151

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی